

DE CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM IN NEDERLAND

Resultaten bij 708 geopereerde patiënten, gevolgd door
een kritische beschouwing over de klinische indeling
van het larynxcarcinoom.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. P.W. KLEIN
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
19 FEBRUARI 1975
DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR

DOOR

PIETER CORNELIS DE JONG

GEBOREN TE ROTTERDAM IN 1931

1975

BRONDER-OFFSET B.V. - ROTTERDAM

PROMOTOR : PROF. DR. W.H. STRUBEN

CO-REFERENTEN : PROF. DR. P.G. GERLINGS
PROF. DR. R.O. VAN DER HEUL

Bij het verzamelen van de patiëntengegevens en bij de overige werkzaamheden, die deze studie met zich meebracht, heb ik hulp ontvangen van velen. Hun allen ben ik veel dank verschuldigd.

Met grote erkentelijkheid memoreer ik de samenwerking met de heer J.G.A.H. Kaalen, ten tijde van het onderzoek als mathematicus verbonden aan het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut. Niet alleen door de statistische bewerking van de gegevens, maar vooral door de vele gesprekken is hij mij tot grote steun geweest.

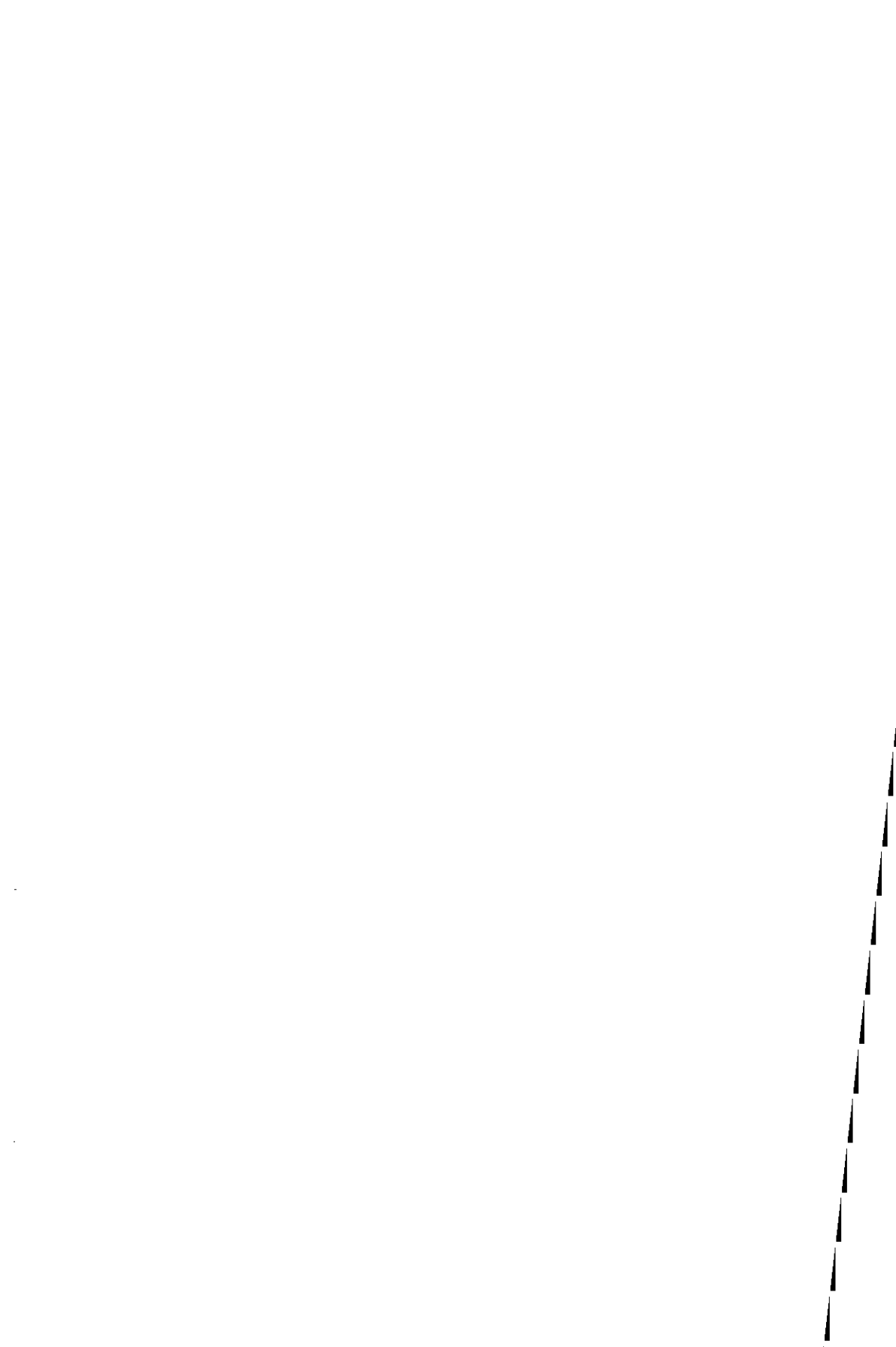
INHOUD

DEEL I

Hoofdstuk	blz.
I	Vraagstellingen 10
II	Historisch overzicht 12
III	Inleiding 15
IV	Resultaten van de larynxexstirpatie 20
V	De regionale metastase, het locale recidief en de afstands- metastase 36
	1. Inleiding 36
	2. Het verband tussen de regionale metastase, het locale reci- dief en de afstandsmetastase 37
	3. De invloed van factoren, die reeds voor de behandeling aanwezig zijn, op het ontstaan van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase 49
	4. De invloed van de primaire behandeling op het later op- treden van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase 57
	5. De behandeling van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase 66
VI	De betrouwbaarheid van de klinische waarneming 82

DEEL II

	blz.
VII	Kritische beschouwingen over het T.N.M.-systeem 100
	1. Inleiding 100
	2. Toetsing van het T.N.M.-systeem (1972) 102
	3. Nadere beschouwingen over de T.N.M.-classificatie (1972) . 117
	4. Bespreking van andere indelingen 122
	5. Voorstel voor een nieuwe classificatie 132
VIII	Evaluatie van de voorgestelde indeling 142
	1. Overleving en kans op lokaal recidief in de (klinische) localisatiecomplexen 142
	2. De mobiliteit 147
	3. Het verband tussen de kenmerken d en N1 163
	4. Verdere argumenten voor de indeling in localisatiecomplexen 173
IX	Samenvatting 176
	Summary 183
	Literatuurlijst 190
	Curriculum vitae 195



DEEL I

HOOFDSTUK I

VRAAGSTELLINGEN

Een eerder verricht onderzoek (de Jong, 1970) heeft aangetoond, dat in Nederland als chirurgische behandeling voor het larynxcarcinoom overwegend larynx-exstirpatie wordt toegepast, al dan niet gecombineerd met of later gevolgd door een halskliertoilet. Dit onderzoek werd uitgevoerd met behulp van enquête-formulieren, die toegezonden werden aan een aantal centra, waar het merendeel van de Nederlanders, die aan een larynxcarcinoom lijden behandeld wordt. Deze werkwijze en ook de korte tijd, die destijds voor het beantwoorden en het verwerken der formulieren beschikbaar was, waren de oorzaak, dat een aantal vragen onbeantwoord bleef. De ter beschikking gekomen gegevens wettigden echter de verwachting, dat een grondiger bewerking van het patiëntenbestand waardevolle informatie zou opleveren. Daarom werd besloten persoonlijk alle ziekte-geschiedenissen te bewerken van de patiënten, die gedurende een bepaalde periode in 11 centra een larynxexstirpatie ondergingen wegens een plaveiselcel-carcinoom. Deze periode omvatte de jaren 1958 t/m 1967; de census-datum was 1 januari 1971, zodat de follow-up-tijd minimaal drie jaar was. De medewerkende centra waren de Academische Ziekenhuizen te Amsterdam (Gemeente Universiteit en Vrije Universiteit), Groningen, Leiden, Nijmegen, Rotterdam en Utrecht alsmede het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam, het Gemeenteziekenhuis Zuidwal (thans Leijenburg) en het Ziekenhuis van den H. Joannes de Deo (thans Ziekenhuis Westeinde), beide te 's Gravenhage en het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut. In totaal konden 708 ziekte-geschiedenissen bewerkt worden. Hoewel de documentatie in het algemeen zorgvuldig was, is het toch niet gelukt van alle 708 patiënten al de gewenste informatie te verkrijgen, hetgeen bij dit retrospectieve onderzoek ook niet te verwachten was. Toch waren de groepen, waarvan een bepaald gegeven onderzocht werd, voldoende groot om conclusies te kunnen trekken.

Het onderzoek werd in eerste instantie opgezet om een indruk te krijgen over de resultaten van de chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom in Neder-

land. De verkregen gegevens worden besproken in de hoofdstukken IV en V, respectievelijk handelend over de overlevingskans na larynxexstirpatie en over de regionale metastase, het locale recidief en de metastase op afstand. Daar bij alle patiënten de larynx verwijderd werd, deed zich de mogelijkheid voor de klinische diagnose betreffende de uitbreiding van het proces te toetsen aan de werkelijkheid, zoals beschreven in het verslag van de patholoog-anatoom. Zodoende werd een indruk verkregen over de betrouwbaarheid van de klinische diagnose; dit deel van het onderzoek wordt beschreven in hoofdstuk VI.

Bij de bovengenoemde bewerkingen van de klinische gegevens was het patiëntenbestand ingedeeld volgens de in 1962 door de U.I.C.C. ingevoerde T.N.M.-classificatie (gewijzigd in 1972). Hierbij ontstond twijfel aan de juistheid van deze classificatie. Uit deze twijfel ontstond het tweede deel van dit proefschrift, bestaande uit de hoofdstukken VII en VIII. In dit deel wordt het T.N.M.-systeem aan een kritische beschouwing onderworpen, waarna een voorstel gedaan wordt voor een nieuwe indeling.

HOOFDSTUK II

HISTORISCH OVERZICHT

De gegevens voor dit overzicht zijn voor het merendeel geput uit publicaties van St. Clair Thomson en Colledge (1930), Delavan (1933), Quick (1937), Devine (1963), Rosenberg (1971), Stell (1973) en Weir (1973). Alle auteurs vermelden Patrick H. Watson te Edinburgh als de eerste arts die een totale laryngectomie verrichtte; zijn (jonge) patiënt had een gumma van de larynx, dat het orgaan gedestruëerd had. Hoewel de patiënt de ingreep doorstond, overleed hij na enige weken aan een aspiratie-pneumonie. Over het jaar waarin deze ingreep plaats vond, bestaat geen eenstemmigheid; Devine noemt 1860, Rosenberg 1866 en Quick 1868. De eerste laryngectomie als behandeling van het larynxcarcinoom vond plaats in 1873 en werd verricht door Billroth. De ziektegeschiedenis van de 36-jarige patiënt, de operatie en het post-operatieve beloop worden uitvoerig beschreven door Gussenbauer (1874); hij maakt in zijn boeiend, 14 pagina's tellend artikel tevens melding van een door hem geconstrueerde kunstmatige larynx. Dit apparaat bestond uit een tracheacanule, waarop een keel- en een phonatiecanule bevestigd konden worden; in deze laatste was een dun metalen blad (tong) gemonteerd, dat door de uitademingslucht in trilling werd gebracht; met dit apparaat kon de patiënt zich goed verstaanbaar maken. Helaas kreeg hij een recidief met metastasen, waaraan hij een jaar na de operatie overleed.

De chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom begon niet met de larynx-exstirpatie. Reeds in 1833 deed Brauers (Leuven) de eerste laryngofissuur; nadat de larynx geopend was, werd het tumorproces geëst. In 1851 werd voor het eerst een larynxcarcinoom geëxcideerd via een laryngofissuur. De resultaten waren echter slecht; het duurde dan ook tot 1867, voordat een laryngofissuur leidde tot een lange overleving bij een patiënt met een larynxcarcinoom. De slechte resultaten waren vooral te wijten aan onjuiste selectie van patiënten ten gevolge van onvoldoende diagnostische mogelijkheden. Röntgenonderzoek was nog niet bekend; de biopsie via indirecte laryngoscopie was moeilijk, daar de lokaal-anaesthetica nog niet beschikbaar waren. Hierdoor werd zelfs in 1922 nog door

sommige auteurs biopsie afgewezen, daar deze vaak misleidend was en bovendien zou kunnen leiden tot uitzaaiing van het proces. De directe laryngoscopie bracht verbetering in de diagnostiek; deze methode kwam echter eerst in het begin van de 20ste eeuw tot verdere ontwikkeling. Het is begrijpelijk, dat Bruns in 1878 stelt, dat de methode om een larynxcarcinoom radicaal te verwijderen via een laryngofissuur totaal onvoldoende en waardeloos gebleken is.

Dat verbetering van de diagnostiek leidt tot betere selectie en daardoor tot sterk verbeterde resultaten, bewijst St. Clair Thomson, die in 1930 bericht over 70 laryngofissuur-operaties, waarbij een driejaarsoverleving bereikt werd van 76%. Op grond van deze goede resultaten was hij "very conservative on total laryngectomy and opposed to hemilaryngectomy".

In die tijd was de larynxexstirpatie echter reeds een min of meer gestandaardiseerde ingreep geworden. Aanvankelijk waren de resultaten echter teleurstellend; de mortaliteit van de ingreep was hoog, evenals het percentage recidieven. Foulis meldt in 1881 dan ook, dat van 27 patiënten, die de operatie ondergingen, de helft binnen een week overleden, terwijl nog eens 25% binnen 10 maanden overleed aan een recidief. Bottini meldde in 1878 de eerste drie-jaarsoverleving na een larynxexstirpatie; zijn patiënt leed aan een sarcoom. Op grond van onze huidige kennis is het niet onmogelijk, dat hier sprake geweest is van een zogenaamde pseudo-sarcomateuze reactie bij een klein plaveiselcelcarcinoom.

De hoge mortaliteit nam sterk af, nadat de operatie in twee tempi werd uitgevoerd; in het eerste tempo werd het tracheostoma aangelegd, waarna enige weken later de larynx verwijderd werd. Een tweede factor, die tot een aanzienlijke vermindering van het aantal complicaties leidde, was het sluiten van de pharynxwond; voor die tijd werd de pharynx open gelaten, hetgeen frequent tot pulmonale verwickelingen leidde. Aan deze twee verbeteringen is de naam van Gluck (1881) verbonden; omstreeks de eeuwwisseling publiceerde deze zijn resultaten met de voor die tijd extreem lage operatie-mortaliteit van 8,5%.

In het eerste kwart van de twintigste eeuw werden de diagnostische procedures en de operatieve technieken verder ontwikkeld en geperfectioneerd. Zoals reeds werd opgemerkt, werd niet steeds de behoefte gevoeld een biopsie te verrichten; men vertrouwde op ervaring en klinische blik, eventueel werd de diagnose gesteld via een laryngofissuur. Het waren vooral de algemene chirurgen, die deze methoden volgden; laryngologen, beter thuis in de technieken van indirecte en directe laryngoscopie, deden vrijwel steeds een biopsie alvorens tot behandeling over te gaan.

Omstreeks 1925, ongeveer vijftig jaar na de eerste larynxexstirpatie derhalve, was deze operatie een algemeen aanvaarde ingreep geworden met een mortaliteit van 3 à 4%. Op dat tijdstip begint de grote bloei van de radiotherapie als behandeling van het larynxcarcinoom. Vele auteurs melden goede resultaten (Portmann, Coutard). Uiteraard verschijnen ook de mededelingen over ernstige röntgenbeschadigingen. In deze periode neigt men ertoe de laryngectomie te reser-

veren voor de kleine tumoren die beperkt blijven tot het inwendige van de larynx, terwijl bestraling de therapie der keuze is voor grote tumoren.

Na 1940 worden de chirurgische mogelijkheden verder uitgebreid; zo nodig wordt de larynxextirpatie gecombineerd met een halskliertoilet. De komst van de antibiotica en de nieuwe mogelijkheden op het gebied van de anaesthesiologie hebben zeer veel bijgedragen tot deze nieuwe ontwikkeling van de chirurgie. In deze periode worden vooral de kleine tumoren radiologisch behandeld, terwijl grotere processen chirurgisch behandeld worden, al of niet in combinatie met een halskliertoilet.

In de late vijftiger en de vroegere zestiger jaren van deze eeuw wordt door sommige auteurs de gecombineerde radiologisch/chirurgische behandeling gepropageerd. Leroux-Robert (1956) past op indicatie de zgn. sandwich-techniek toe (voorbestraling - operatie - nabestraling tot volledige tumordosis). Mac Comb en Fletcher (1957) adviseren nabestraling met een volledige tumordosis voor supraglottische larynxtumoren. Goldman en Silverstone (1961) zijn voorstanders van een volledige voorbestraling, na drie tot zes weken gevolgd door operatie. In de daarop volgende jaren gaat men steeds meer over tot de voorbestraling; de meningen blijven verdeeld over de vraag, of hierbij een lage dosis toegediend moet worden, na korte tijd gevolgd door operatie, dan wel een hoge dosis met operatie eerst na drie tot zes weken.

Zeer recent is een mededeling verschenen uit het M.D. Anderson Hospital te Houston, U.S.A. (Lindberg e.a., 1974) waaruit blijkt, dat men op grond van de uiteindelijke resultaten vasthoudt aan de (hoog gedoseerde) nabestraling.

Een aparte ontwikkeling op het gebied van de chirurgie is die van de partiële laryngectomieën. In het kader van dit onderzoek komen deze niet ter sprake, daar ze in Nederland slechts weinig frequent verricht worden. Het is de vraag of dit terecht is. Pioniers op dit gebied zijn Alonso, Ogura, Leroux-Robert.

HOOFDSTUK III

INLEIDING

Het onderzoek werd verricht bij 708 patiënten, afkomstig uit de 11 genoemde centra. Hieronder bevonden zich slechts 30 vrouwen. Het volgende overzicht toont het aandeel van de verschillende centra in het totale patiëntenbestand.

Amsterdam — A.v.L.	84 patiënten
Amsterdam — G.U.	72 patiënten
Amsterdam — V.U.	9 patiënten
's Gravenhage — Zuidwal	24 patiënten
's Gravenhage — Westeinde	18 patiënten
Groningen	82 patiënten
Leiden	48 patiënten
Nijmegen	43 patiënten
Rotterdam — Dijkzigt	141 patiënten
Rotterdam — R.R.T.I.	41 patiënten
Utrecht	146 patiënten

De operaties vonden plaats in de jaren 1958 t/m 1967. De kleine aantallen patiënten uit de centra Amsterdam-V.U. en Nijmegen kunnen verklaard worden door het feit, dat deze ziekenhuizen na 1958 geopend werden. Zo werd de eerste larynxexstirpatie in Amsterdam-V.U. in 1965 verricht en in Nijmegen in 1960. Ook Rotterdam-Dijkzigt startte later; hier vond de eerste operatie plaats in oktober 1961.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 59 jaar, de jongste patiënt was 30 jaar, de oudste 84 jaar. In figuur 1 staat afgebeeld de cumulatieve leeftijdsverdeling van de patiënten op het moment van de eerste behandeling.

Tabel 1 geeft een overzicht van het patiëntenbestand, ingedeeld naar bepaalde kenmerken. De eerste onderverdeling heeft betrekking op het al dan niet aanwezig zijn van een regionale metastase op het moment van de eerste behandeling

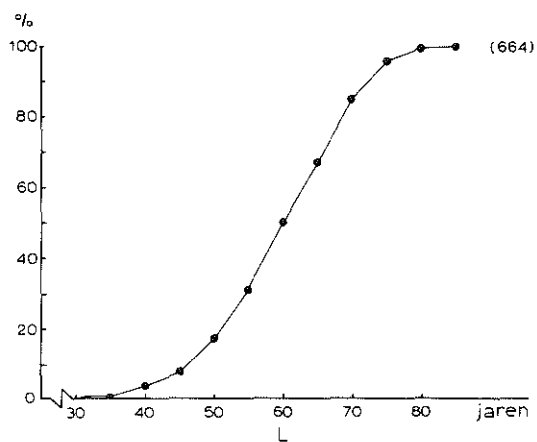
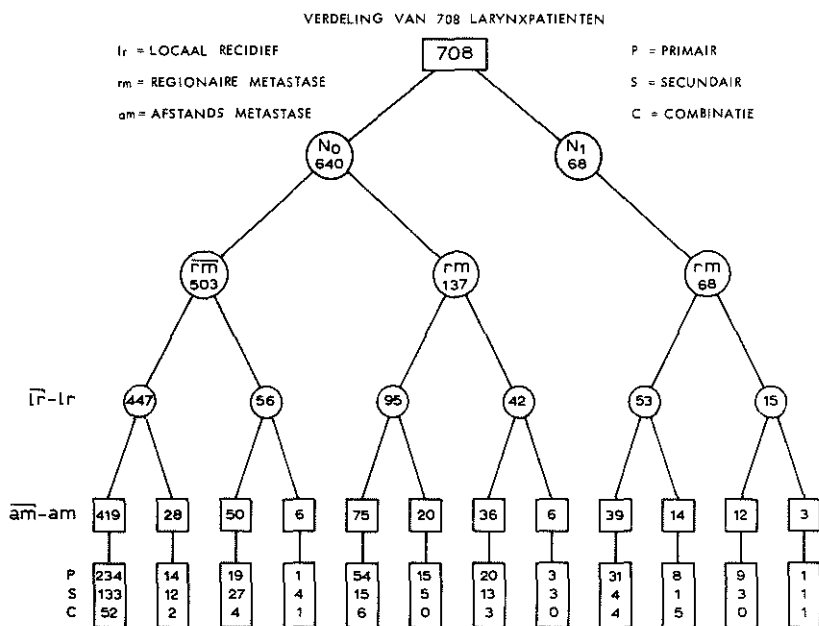


Fig. 1

Cumulative verdeling (<) van de leeftijd der patiënten op het moment van de 1e behandeling.

Tabel 1



(N1/N0). Met regionale metastase wordt in dit onderzoek bedoeld lymfogene halskliermetastase. De volgende onderverdelingen hebben betrekking op het al dan niet manifest worden tijdens de follow-up-periode van een regionale metastase (rm/\overline{rm}), van een lokaal recidief (lr/\overline{lr}) en van een metastase op afstand (am/\overline{am}). Met lokaal recidief wordt in dit onderzoek bedoeld een tumorrecidief in of rondom het tracheostoma, in de tongbasis, in de pharynx en in of rondom de cervicale slokdarm. Met metastase op afstand – in de figuren en tabellen afstandsmetastase genoemd (afgekort: am) – wordt in dit onderzoek bedoeld haematogene metastase in longen, lever, bot, etc.

Tenslotte zijn de aldus ontstane ondergroeperingen nog onderverdeeld naar behandelingsmodaliteit P, S of C. In de groep P – *primaire larynxexstirpatie* – is de operatie de eerste behandeling voor het larynxcarcinoom; het betreft 409 patiënten. In groep S – *secundaire larynxexstirpatie* – wordt de operatie verricht wegens een recidief na een curatief bedoelde radiotherapeutische behandeling. Deze groep bestaat uit 221 patiënten. In de groep C – *gecombineerde behandeling* – wordt de operatie gecombineerd met een geplande radiotherapeutische behandeling. In deze (kleinste) groep van 78 patiënten ontvingen 56 patiënten een voorbestraling met een partiële tumordosis en wel in principe alleen op de larynx zonder het regionale 'liergebied. 19 patiënten werden behandeld volgens de zgn. sandwich-methode. Slechts 3 patiënten uit de gecombineerd behandelde groep kregen alleen een (geplande!) post-operatieve bestraling met de volledige tumordosis.

De groep S wordt onderscheiden van de groepen P en C; deze groep bestaat immers uit patiënten, die onvoldoende gereageerd hebben op een behandeling, waarvan genezing verwacht werd. Hier is dus sprake van een negatieve selectie. Het blijkt, dat deze groep S vrij groot is, nl. 221 van de 708 patiënten, dit is 31%. Het is in de meeste gevallen helaas niet mogelijk gebleken de indicatiestellingen voor de radiotherapeutische behandeling bij deze 221 patiënten te achterhalen. Het lijkt niet onwaarschijnlijk, dat een aantal van deze patiënten volgens de huidige inzichten in aanmerking zou zijn gekomen voor primaire operatie. Bij de bewerkingen in de volgende hoofdstukken zal slechts een enkele maal worden uitgegaan van het totale patiëntenbestand (708 patiënten). In veel gevallen zijn de bewerkte groepen kleiner en bovendien wisselend van grootte. Dit komt, doordat bij dit retrospectieve onderzoek niet van alle patiënten de gewenste gegevens bekend waren.

De techniek van de operatie is niet bij alle patiënten dezelfde geweest. Bij de grote meerderheid van de patiënten werden het tongbeen en de pre-laryngeale spieren mede verwijderd. Vooral in het begin van de tienjaarsperiode werden deze structuren soms gespaard. Bij de bewerkingen is met deze verschillen in techniek geen rekening gehouden. Evenmin werd aandacht besteed aan de verschillen in techniek wat betreft de incisie, het sluiten van de pharynx, etc. Patiënten, die binnen 1 maand na de operatie overleden, werden beschouwd te

zijn overleden tengevolge van de operatie. Aldus gedefinieerd bedroeg de operatiemortaliteit 2,4% (17 van de 708 patiënten). Per behandelingsmodaliteit gespecificeerd waren de percentages als volgt: groep P 2,7% (11/409), groep S 2,7% (6/221) en groep C 0% (0/78). De combinatiebehandeling — overwegend voorbestraling + operatie — heeft bij onze patiënten dus in ieder geval niet tot een verhoogde operatiemortaliteit geleid.

Hoewel dit proefschrift handelt over de chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom, kan in deze inleiding de radiologische behandeling niet onvermeld blijven. De indicatiestellingen hiervoor zijn niet bij alle auteurs dezelfde. Vrij algemeen is men het er echter over eens, dat glottische en supraglottische tumoren zonder halskliermetastasen in de stadia T1a, T1b en T2, die niet tot onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft geleid hebben, in aanmerking komen voor curatieve radiologische behandeling. De indeling in T-stadia wordt in het vervolg nog nader besproken. Tumoren in stadia T3 en T4 en tumoren met halskliermetastasen worden door de meeste auteurs niet uitsluitend radiologisch behandeld. Dit onderwerp wordt uitgebreider behandeld in hoofdstuk IV.

In het hoofdstuk Vraagstellingen werd reeds vermeld, dat in Nederland als chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom overwegend larynxexstirpatie wordt toegepast. Partiële ingrepen worden zelden verricht. Dit komt, doordat in ons land vrij algemeen de mening heerst, dat een tumor, die geschikt is voor partiële chirurgie, tevens te genezen zal zijn door radiotherapie. Daar na de laatste genoemde behandeling de functie van de larynx in het algemeen beter zal zijn dan na een partiële ingreep, wordt aan bestraling de voorkeur gegeven. Het duidelijkst kan dit gedemonstreerd worden aan de laryngofissuur met chordectomie. De klassieke indicatie voor deze ingreep was het kleine stembandcarcinoom, dat tot de stemband beperkt bleef, de voorste commissuur en het arytaenoid niet bereikte en de beweeglijkheid van de stemband niet beïnvloedde. De resultaten van de moderne radiologische behandeling zijn echter bij dit carcinoom even gunstig, terwijl hierna de stem beter is dan in het algemeen na een laryngofissuur met chordectomie het geval is. Ten aanzien van de horizontale (supraglottische) en verticale partiële laryngectomieën heerst in Nederland een overeenkomstige mening. Elders, met name bijv. in Frankrijk en de U.S.A., worden veel partiële ingrepen verricht. Een overweging, die hierbij zeker een rol zal spelen is, dat door de lange afstanden een frequente controle van de patiënt vaak niet goed mogelijk is. Het is begrijpelijk, dat men onder deze omstandigheden de voorkeur geeft aan chirurgische behandeling. Ook wanneer een regelmatig overleg tussen radiotherapeut en chirurg ontbreekt, ontstaat gemakkelijk een eenzijdige therapeutische benadering.

Een mogelijke indicatie voor partiële larynxchirurgie zou kunnen zijn het kleine carcinoom, dat na een curatief bedoelde radiologische behandeling recidiveert. Sommige auteurs wijzen deze indicatie af op grond van grote kans op perichondritis en necrose, en wel vooral bij de horizontale supraglottische laryngectomie

(Som, 1970; Stell en Maran, 1972). Andere auteurs achten een verticale hemilaryngectomie een verantwoorde ingreep ter behandeling van een na bestraling gerecidiveerd larynxcarcinoom; hierbij worden strenge selectiecriteria gehanteerd (Biller e.a., 1970; Leonard e.a., 1972 en Ogura e.a., 1973). Norris e.a. (1966) en Ballantyne e.a. (1967) verrichten zelfs een horizontale supraglottische laryngectomie na bestraling met een volledige tumordosis. In Nederland is de ervaring in dit opzicht gering, omdat ter behandeling van een na bestraling gerecidiveerd larynxcarcinoom vrijwel steeds totale larynxextirpatie verricht wordt. Gelet op de vermelde — en ook andere — literatuurgegevens, kan men zich afvragen of deze handelwijze veranderd moet worden.

HOOFDSTUK IV

RESULTATEN VAN DE LARYNXEXSTIRPATIE

Lijst van gebruikte afkortingen en symbolen:

O_3	geobserveerde driejaarsoverleving
O_5	geobserveerde vijfjaarsoverleving
O_{10}	geobserveerde tienjaarsoverleving
I_5	kans op normale vijfjaarsoverleving
I_{10}	kans op normale tienjaarsoverleving
Su	supraglottisch
G	glottisch
N_0	op het tijdstip van behandeling geen regionale metastase
N_1	op het tijdstip van behandeling wel regionale metastase
\neg	zonder, geen
rm	regionaire metastase
$\overline{\text{rm}}$	geen regionale metastase
lr	locaal recidief
$\overline{\text{lr}}$	geen lokaal recidief
am	metastase op afstand
$\overline{\text{am}}$	geen metastase op afstand
$N_0 \wedge \text{rm}$	op het tijdstip van behandeling geen, doch tijdens follow-up wel regionale metastase
$N_0 \wedge \overline{\text{rm}}$	noch op tijdstip van behandeling, noch tijdens follow-up-periode regionale metastase
A.J.C.	American Joint Committee for Cancer Staging And End Results Reporting
U.I.C.C.	Union Internationale Contre le Cancer
P	primaire larynxexstirpatie
S	secundaire larynxexstirpatie
C	gecombineerd chirurgisch/radiotherapeutische behandeling
P	Afkorting van probability: de kans op
\wedge	en
\vee	of
20	

Resultaten van de larynxexstirpatie uitgedrukt in vijf- en tienjaarsoverleving.

Bij de bestudering van de literatuur valt op, dat voor de beschrijving van de behandelingsresultaten verschillende methodes gebruikt worden. Hierdoor kan verwarring ontstaan, terwijl het vergelijken van de resultaten moeilijk of onmogelijk wordt. Vaak wordt volstaan met het vermelden van de "ruwe" eindresultaten ("crude survival rate") zonder nadere aanduiding van de gevolgde methode. Verder wordt niet altijd vermeld of er al dan niet een selectie is toegepast bij de samenstelling van het patiëntenbestand. Men kan bijv. de patiënten, die alleen in consult gezien werden, niet in de bewerking opnemen, alsmede de patiënten, die elders behandeld werden of behandeling weigerden. Deze patiënten vormen tezamen de zgn. "indeterminate" groep. De groep patiënten, die overblijft, wordt dan de "determinate" groep genoemd. Hiertoe worden in dit voorbeeld dus ook gerekend de patiënten, die verloren zijn uit de nacontrole of die intercurrent overleden zonder carcinoom. De onderscheiding "determinate/indeterminate" heeft dus betrekking op de *samenstelling* van het patiëntenbestand, waarvan de overleving bepaald zal worden, doch zegt niets over de *methode*, die bij deze berekening gevolgd wordt.

Deze berekeningsmethode kan direct of indirect zijn. Bij de *directe* methode kunnen voor de bepaling van de vijfjaarsoverleving alleen die patiënten gebruikt worden, die een follow-up-periode van tenminste 5 jaar hebben. Dit betekent voor ons patiëntenbestand, dat alle patiënten, die in 1966 en 1967 geopereerd werden, buiten beschouwing moeten blijven. Voor de berekening van de tienjaarsoverleving volgens deze directe methode moet de follow-up-periode minstens 10 jaar zijn, zodat hierbij alleen de gegevens van patiënten, geopereerd in de jaren 1958 t/m 1960, gebruikt kunnen worden. Het is duidelijk, dat de aantallen patiënten zodoende klein zullen worden; dit is voor de statistische bewerking een groot nadeel. Het is dan ook begrijpelijk, dat statistici mogelijkheden gezocht hebben om van alle aanwezige informatie gebruik te maken, zodat ook van patiënten met een follow-up-periode korter dan 5 jaar, toch de vijfjaarsoverleving berekend kan worden. In dit geval spreekt men van een *indirecte* methode; men zou ook kunnen spreken van een "voorspellings"-methode.

Eén van deze indirecte methoden is de *actuariële methode* ("life-table method"). Deze enigszins gecompliceerde methodiek wordt uitvoerig beschreven door Berkson en Gage (1950) en door Cutler en Ederer (1958). In het kort komt het er op neer, dat op de censusdatum — in ons onderzoek 1 januari 1971 — de patiënten worden gegroepeerd naar al dan niet in leven zijn. Vervolgens wordt voor beide groepen patiënten bepaald hoelang zij na de operatie geleefd hebben. De verkregen gegevens worden met behulp van een computer bewerkt, waarna een doorlopende overlevingscurve kan worden uitgezet. Uiteraard kan na verloop van een aantal jaren met behulp van de directe methode nagegaan worden of de voorspelling, tot stand gekomen via de actuariële methode, bewaarheid is. In

gevallen, waarin dit nagegaan is, bleek een hoge mate van overeenstemming te bestaan.

Bij het onderzoek van ons patiëntenbestand werd geen enkele selectie toegepast en werd gebruik gemaakt van de actuariële methode. Op deze wijze werden de vijf- en tienjaarsoverleving berekend, in het vervolg aangeduid met O_5 en O_{10} (O = geobserveerd). Wanneer men echter de behandelingsresultaten van verschillende patiënten-groepen met elkaar wil vergelijken, kan men niet volstaan met de vermelding van de gebruikte statistische methode. Men dient zich tevens te realiseren, dat de groepen patiënten ook van elkaar zullen verschillen wat betreft opbouw naar geslacht en leeftijd. De normale afsterving zal immers in een groep gemiddeld oudere personen hoger zijn dan in een groep jongere personen. Bovendien bestaat de mogelijkheid, dat de overleving beïnvloed wordt door het geslacht. Een correcte vergelijking zal dus slechts mogelijk zijn, nadat de invloed van geslacht en leeftijd op de overleving geëlimineerd is. In navolging van Bradford Hill (1950) werd daarom het begrip "equivalent average death rate" ingevoerd, symbolisch voorgesteld door I . Deze I wordt berekend met behulp van de formule $I = \frac{O}{E}$. In deze formule betekent O de geobserveerde overlevings-

kans voor een bepaald patiëntenbestand. E is de overlevingskans van een even grote groep Nederlanders met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht. Deze E wordt bepaald met behulp van sterftetabellen, periodiek uitgegeven door het Centraal Bureau voor de Statistiek. In Nederland vestigde Meinsma (1963) de aandacht op dit probleem. Hij spreekt in zijn proefschrift over het gezuiverde vijfjaarsoverlevingspercentage en drukt hiermee uit de overleving ten opzichte van de kankersterfte.

In fig. 2 is de overlevingscurve afgebeeld van 702 patiënten, die een larynxectomie ondergingen wegens een plaveiselcelcarcinoom (curve O); van 6 patiënten ontbraken de relevante gegevens. De curve met de letter E geeft de overleving weer van een groep van 702 normale Nederlanders met dezelfde opbouw wat betreft leeftijd en geslacht. De I -factor, gevonden door deling van het geobserveerde overlevingspercentage (O) door het verwachte overlevingspercentage (E), geeft dus aan het deel van de patiëntengroep, dat dezelfde overlevingskans heeft als de groep normale Nederlanders, die dezelfde samenstelling heeft wat betreft leeftijd en geslacht. In het ideale geval, dat alle patiënten uit de behandelde groep dezelfde overlevingskans hebben als de groep normale Nederlanders, geldt $O = E$, zodat $I = 1$ is. $I = 0,5$ betekent, dat de helft van de groep geopereerde patiënten dezelfde overlevingskans heeft als de groep normalen.

Het geobserveerde vijfjaarsoverlevingspercentage is 57%. Wij vinden de I -factor als volgt:

$$I_5 = \frac{O_5}{E_5} = \frac{57}{88} = 0,65.$$

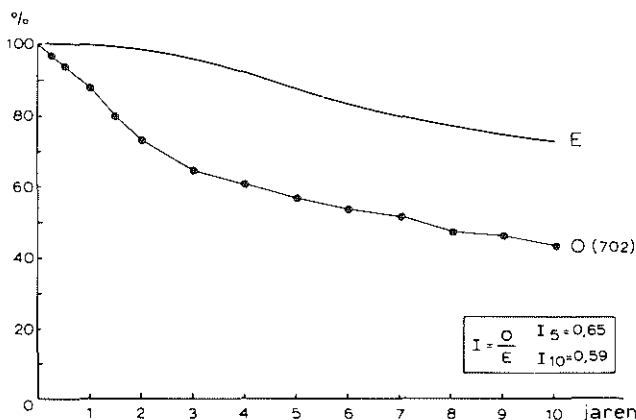


Fig. 2

Overlevingscurven van larynxpatiënten. O: geobserveerde kans, E: verwachte kans, I: op leeftijd gecorrigeerde kans.

Men kan dus zeggen, dat de kans op een normale vijfjaarsoverleving voor de 702 geopereerde patiënten 65% is. De geobserveerde tienjaarsoverleving is 44%.

$$I_{10} = \frac{O_{10}}{E_{10}} = \frac{44}{74} = 0,59,$$

hetgeen dus wil zeggen, dat de kans op een normale tienjaarsoverleving voor onze groep van 702 patiënten 59% is.

Het is duidelijk, dat voor de vergelijking van de behandelingsresultaten van verschillende patiëntengroepen de I-factor geschikter is dan de O-factor. Steeds immers zullen de patiëntengroepen verschillen in samenstelling wat betreft leeftijd en geslacht. De I-factor is een objectieve maatstaf, die vergelijking mogelijk maakt tussen groepen patiënten, die wat geslacht en leeftijd betreft van elkaar verschillen. In de literatuur worden echter meestal de geobserveerde vijf- en tienjaarsoverleving vermeld. Wij zullen dan ook in het vervolg steeds zowel de O_5 en O_{10} als de I_5 en I_{10} vermelden. Overigens zijn in de literatuur vergelijkbare gegevens niet beschikbaar. Vrijwel steeds hebben de gegevens betrekking op patiëntengroepen, waarin zowel radiotherapeutisch als chirurgisch behandeld werd; een duidelijk oordeel over de chirurgische behandeling op zich is dan niet mogelijk. Ook vergelijking met series patiënten, die alleen chirurgisch behandeld werden voor hun larynxcarcinoom, levert echter problemen op, daar in deze series meestal slechts gesproken wordt over chirurgische therapie, waarmee dan zowel laryngofissuur en partiële laryngectomie als larynxexstirpatie bedoeld worden.

Onze 708 patiënten ondergingen allen een larynxexstirpatie, in sommige gevallen gecombineerd met of later gevolgd door een halsklieruitruiming. In ons patiëntenbestand zijn drie behandelingsmodaliteiten te onderscheiden. Deze zijn, zoals reeds in de Inleiding beschreven werd, de primaire larynxexstirpatie (P), de secundaire larynxexstirpatie (S) en de gecombineerde behandeling (C). Fig. 3 toont de geobserveerde overlevingscurves voor de drie behandelingsmodaliteiten.

Het teken † tussen 2 curves geeft een significant verschil aan. Bij de statistische bewerking werd meestal gebruik gemaakt van de chi-kwadraat test. De nulhypothese werd verworpen bij $p \leq 0.05$.

De curve voor de gecombineerde behandeling is significant beter dan voor de primaire en secundaire larynxexstirpatie. De O_5 is in groep C 71% en in groep P 56%. De O_{10} is respectievelijk 56% en 43%. Fig. 4 toont, dat deze significante verschillen voor de vijfjaarsoverleving blijven bestaan, wanneer de correctie voor de leeftijd wordt aangebracht.

In deze en alle volgende figuren geeft de stip (●) de berekende gemiddelde waarde aan, de verticale lijn het bij die waarde behorende 95% betrouwbaarheidsgebied. Bij herhaling van hetzelfde onderzoek in een andere populatie is de kans, dat de gevonden waarde binnen dit betrouwbaarheidsgebied ligt, 95%. Door deze notatie wordt aangegeven waar significante verschillen al dan niet aanwezig zijn. Zo is er een significant verschil in I_5 tussen de groepen S en C: de betrouwbaarheidsgebieden overlappen elkaar niet. De gemiddelde waarden voor I_5 in de groepen P en S vallen echter binnen elkaars betrouwbaarheidsgebied: het verschil is niet significant. Bij vergelijking van de I_{10} in de groepen P en C blijkt, dat de gemiddelde waarde van groep C buiten het betrouwbaarheidsgebied van groep P valt; de gemiddelde waarde van groep P valt echter binnen het betrouwbaarheidsgebied van groep C, zodat het gevonden verschil niet significant is. De gemiddelde waarden voor I_{10} in de groepen P en S tenslotte vallen buiten elkaars betrouwbaarheidsgebied, deze betrouwbaarheidsgebieden overlappen elkaar echter gedeeltelijk. In dit grensgeval is een nadere berekening noodzakelijk om na te gaan of het gevonden verschil significant is.

I_5 voor de groep C is 78%, voor de groep P 64%; het gevonden verschil is significant. De tienjaarsoverleving, gecorrigeerd voor de leeftijd (I_{10}) levert wel verschillen op voor de groepen C en P; in groep C is de I_{10} nl. 69%, in de groep P 60%. Deze verschillen zijn echter niet meer statistisch significant.

Zoals reeds eerder vermeld werd, is vergelijking van de resultaten met gegevens uit de literatuur vrijwel niet mogelijk. Het verslag van het VIIe Congres International d'Oto-Rhino-Laryngologie, dat in 1961 te Parijs gehouden werd, leek uitkomst te bieden. Eén van de hoofdthema's van dit congres was nl. het larynxcarcinoom. Jackson en Norris bespraken de indicatie en vijfjaarsresultaten van totale larynxexstirpatie. De gegevens werden verkregen door middel van een

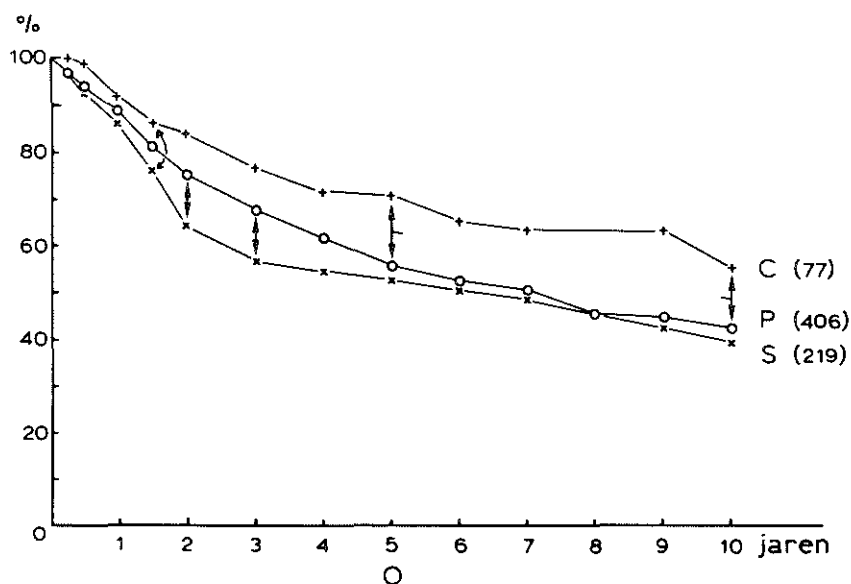


Fig. 3

Overlevingscurven van larynxpatiënten. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C)

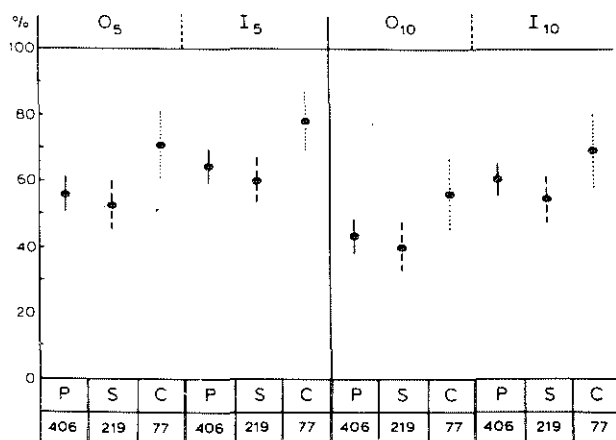


Fig. 4

De kans (met 95% B.G.) op 5- en 10-jaarsoverleving. — O: geobserveerde kans, I: op leeftijd gecorrigeerde kans — Onderv.: behandelingsmodaliteiten (P, S, C).

enquête, die speciaal voor dit congres gehouden werd en waaraan 32 artsen deelnamen. Daar een algemeen aanvaarde classificatie van het larynxcarcinoom destijds niet bestond, was vergelijking van de onderlinge resultaten niet mogelijk. In veel gevallen waren de resultaten niet gecorreleerd met het al dan niet aanwezig zijn van palpabele klieren of met localisatie en/of uitbreiding van het tumorproces. Evenmin was de samenstelling van de verschillende patiëntengroepen uniform; patiënten, die verloren waren uit de follow-up of die tijdens deze periode intercurrent overleden, werden door sommige deelnemers wel, door andere niet uitgesloten. De auteurs vermelden de volgende percentages ("average cure rate") na 5 jaar: larynexstirpatie 47%, larynexstirpatie met prophylactisch halskliertoilet 65% en larynexstirpatie met therapeutisch halskliertoilet 28%; hierbij wordt het totaal aantal patiënten niet vermeld. Een deel van deze patiënten werd echter geopereerd wegens een hypopharynxcarcinoom; deze patiënten komen in ons materiaal niet voor. De resultaten voor de verschillende localisaties zijn — afgezien van het soort operatie en het al dan niet combineren van de operatie met radiotherapie — als volgt: glottische tumoren 68%, subglottische tumoren 59%, supraglottische tumoren 51% en hypopharynxtumoren 28%. Ook hierbij geen opgave van het totale aantal patiënten.

Vergelijking met onze gegevens is niet goed mogelijk. Wij vonden (fig. 2) een vijfjaarsoverleving van 57% bij 702 patiënten. Hierbij bevonden zich echter geen patiënten met een hypopharynxcarcinoom. Anderzijds was in onze serie een groot aantal patiënten tevoren curatief bestraald, hetgeen een negatieve selectie betekent. Hoewel niet expliciet vermeld, is het waarschijnlijk, dat de serie van Jackson en Norris bestond uit tevoren niet behandelde patiënten.

In hetzelfde rapport wordt de publicatie van Pietrantonì en Fior (1958) aangehaald. Deze auteurs geven een gedifferentieerder overzicht van hun resultaten van de chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom. Zij bespreken 570 patiënten, bij wie echter 13 verschillende operatietechnieken aangewend werden, waaronder laryngofissuur en verschillende vormen van partiële laryngectomie. Het is niet goed mogelijk hieruit de resultaten voor de larynexstirpatie te isoleren.

De rapporteurs melden uit hun eigen kliniek — Chevalier Jackson Clinic, Philadelphia, U.S.A. — goede resultaten: een vijfjaarsoverleving van 63,9% bij 238 patiënten, die larynexstirpatie al dan niet gecombineerd met halskliertoilet ondergingen. Van de 55 patiënten, die tijdens de follow-up-periode een halskliermetastase kregen, werd bij 11 (= 20%) een genezing van 5 jaar of langer bereikt door een (secundair) halskliertoilet. Zodoende kwam het vijfjaarsgenezingspercentage op 67,7%; hierbij waren ook patiënten met een hypopharynxcarcinoom, hoeveel wordt niet vermeld. Evenmin wordt een indeling naar localisatie en/of uitbreiding gegeven. Tevens worden nog de resultaten vermeld bij 22 patiënten, die geopereerd werden wegens een recidief na bestraling; ook hier een goede vijfjaarsoverleving, nl. 64%.

Casadesus (1961) meldt op hetzelfde congres enige resultaten uit Spanje. Zijn eigen serie is het grootst en omvat 273 gelaryngectomeerden; de vijfjaarsoverleving was 59%. Enige andere series uit zijn rapport:

Mozota — 66 patiënten — vijfjaarsoverleving 33,3%

Pinhart — 108 patiënten — vijfjaarsoverleving 54,6%

Bartual — 139 patiënten — vijfjaarsoverleving 71,2%.

In deze groepen bevinden zich ook patiënten met een hypopharynxcarcinoom; het is echter niet bekend hoeveel.

De vermelde vijfjaarspercentages geven een indruk van de resultaten in andere series. Om de eerder vermelde redenen is zonder nadere analyse een vergelijking met onze resultaten niet zinvol. Deze nadere analyse is echter wegens het ontbreken van gegevens onmogelijk.

Op grond van de gegevens uit fig. 3 en 4 zouden wij kunnen concluderen, dat de gecombineerde radiologisch/chirurgische behandeling de voorkeur verdient boven primaire en secundaire larynxextirpatie. Uiteraard zijn wij het meest geïnteresseerd in een eventueel verschil tussen de groepen P en C. Het betreft in beide gevallen immers nog onbehandelde patiënten, bij wie nog een keus tussen de behandelingsmodaliteiten mogelijk is. Geheel anders ligt het bij de groep S; hier is een keus niet meer mogelijk. Men heeft na een mislukking van de curatief bedoelde radiotherapie eenvoudig geen andere mogelijkheid dan operatie. Indien nu blijkt, dat de resultaten in de groep S slechter zijn dan in de groep C, zal dit toch ons therapeutisch handelen niet beïnvloeden. Wel zal dit gegeven een aansporing zijn te streven naar een vermindering van het aantal recidieven na radiotherapie, zowel door betere selectie als door verbetering van de bestralings-technieken.

Bij de vergelijking van de behandelingsresultaten in de groepen P en C hebben wij de invloed van leeftijd en geslacht geëlimineerd door invoering van de I-factor. Wij hebben echter geen aandacht geschonken aan de samenstelling van beide groepen wat betreft uitbreiding (T-stadium) en localisatie (supraglottisch/glottisch) van de tumor. Evenmin is met de mogelijkheid rekening gehouden, dat de overleving beïnvloed kan worden door histologische kenmerken, bijv. de differentiegraad van het carcinoom. Van Unnik e.a. (1963) hebben correlaties aangetoond tussen enkele histologische kenmerken en de prognose bij bestraalde patiënten met supraglottische larynxcarcinomen. Bij ons onderzoek was het echter niet mogelijk uit de ziektegeschiedenissen voldoende gegevens betreffende de histologie te verkrijgen. Ook was er geen gelegenheid alle preparaten door één patholoog-anatoom te laten herbeoordelen. Zodoende hebben wij geen onderzoek kunnen doen naar een mogelijk verband tussen histologische kenmerken van het larynxcarcinoom en de overleving.

Wel hebben wij kunnen nagaan of de betere resultaten in groep C het gevolg zijn van een mogelijk gunstiger samenstelling qua tumor-uitbreiding en -localisatie. Fig. 5 toont aan, dat dit wat betreft de uitbreiding, ingedeeld volgens de

T.N.M.-classificatie van 1962, zeker niet het geval is. In de groep supraglottische tumoren is de verdeling in T-stadia voor de groepen P en C ongeveer gelijk; in de groep S vinden wij significant grotere tumoren. In de groep glottische tumoren is er wel een significant verschil tussen de groepen P en C, en wel ten nadele van C. In deze groep vinden wij significant grotere tumoren. De conclusie luidt dus, dat de groep C wat betreft uitbreiding (T-stadium) van de tumor een ongunstiger samenstelling heeft dan de groep P, hetgeen veroorzaakt wordt door de glottische tumoren. Fig. 6 toont de verdeling naar localisatie van de tumor in de groepen P en C. In de groep C komen significant meer supraglottische tumoren voor. Ook wat tumorlocalisatie betreft lijkt dus groep C ongunstiger, daar immers bekend is, dat bij supraglottische tumoren meer regionale metastasen voorkomen. Dit blijkt ook uit ons onderzoek; het rechterdeel van fig. 6 toont, dat in de groep patiënten met regionale metastasen significant meer supraglottische tumoren voorkwamen dan in de groep patiënten zonder regionale metastasen.

De theoretische veronderstelling, dat de betere resultaten in groep C veroorzaakt zouden kunnen zijn door een gunstiger samenstelling qua tumoruitbreiding en -localisatie, blijkt dus niet juist te zijn. Het is integendeel zo, dat deze groep een ongunstiger samenstelling heeft; met name zouden wij op grond van de tumorlocalisatie een hoger percentage regionale metastasen verwachten. Dit blijkt echter niet het geval te zijn, zoals fig. 7 toont: het percentage regionale metastasen is het laagst in groep C (13%); het verschil met groep P (26%) is statistisch significant. Dit moet wel het gevolg zijn van het verschil in behandeling. Het is bekend, dat de regionale metastase een sterke invloed heeft op de overleving. Dit is ook in ons onderzoek gebleken, zoals fig. 8 duidelijk aantoont. De betere overleving in groep C wordt veroorzaakt door het lagere percentage regionale metastasen. Een duidelijke invloed op het optreden van het locale recidief of de metastase op afstand kon nl. niet worden aangetoond. Dit komt nog nader ter sprake in het hoofdstuk "De regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase".

De betere overleving in groep C leidt tot de conclusie, dat, wanneer een larynx-exstirpatie als behandeling voor een plaveiselcelcarcinoom noodzakelijk geacht wordt, deze operatie gecombineerd moet worden met radiotherapie. Op radiobiologische gronden verdient ons inziens voorbestraling de voorkeur boven nabestraling. Bij toepassing van voorbestraling is immers de vaatvoorziening van het tumorgebied nog intact, hetgeen van belang is voor de zuurstofvoorziening van de tumor tijdens de bestraling. Bovendien is er nog niet gemanipuleerd met de tumor.

De pioniers op het gebied van de gecombineerde behandeling adviseerden aanvankelijk òf een nabestraling met volledige tumordosis òf de zogenaamde sandwich-methode, waarbij een deel van de tumordosis pre-operatief toegediend wordt en de rest post-operatief (Leroux-Robert, 1956, McComb en Fletcher,

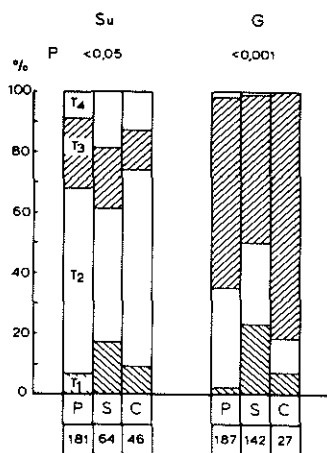


Fig. 5

Distributie van stadiumindeling (T1234) oud in de behandelingsmodaliteiten (P, S, C).

Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G).

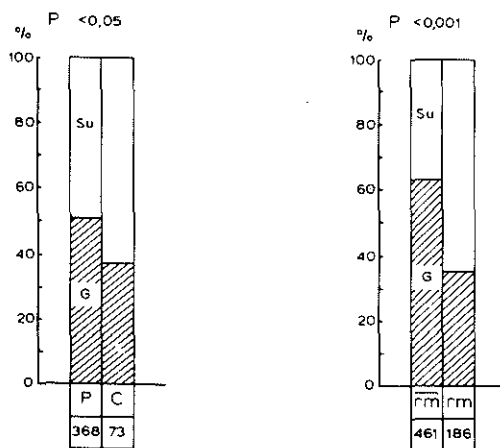


Fig. 6

Distributie van supraglottisch (Su) en glottisch (G): 1. in de behandelingsmodaliteiten (P, C) en 2. bij al of geen reg. metastase (rm, r̄m).

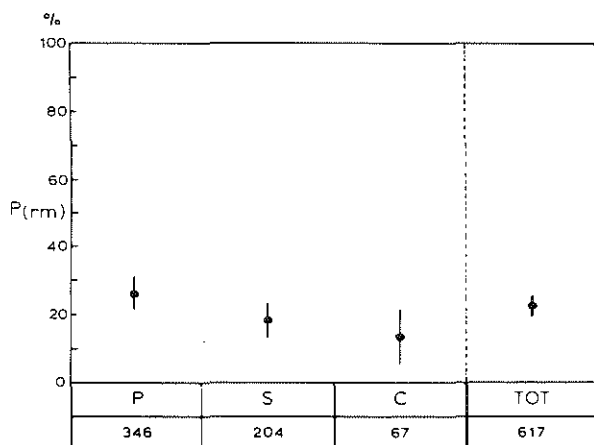


Fig. 7

De kans (met 95% B.G.) op reg. metastase – P (rm) – in N0.
Onderv.: behandelingsmodaliteiten (P, S, C).

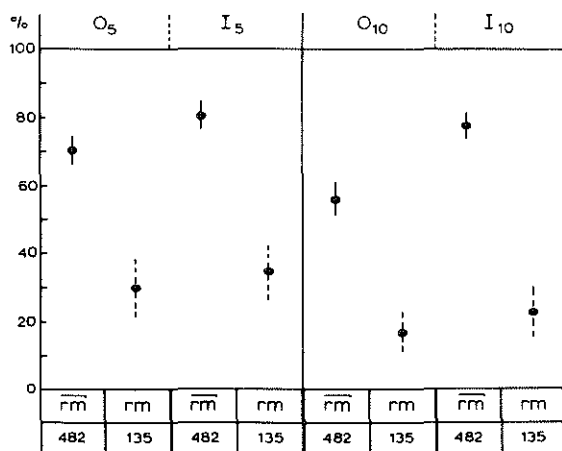


Fig. 8

De kans (met 95% B.G.) op een 5- en 10-jaarsoverleving in N0 –
O: geobserveerde kans, I: op leeftijd gecorrigeerde kans – On-
derv.: aanwezigheid reg. metastase tijdens follow-up-periode (\overline{rm} ,
rm)

1957 en Pietrantoni, 1958). Later is men overgegaan tot voorbestraling op grond van het principe, dat de bestraling het perifere, goed gevasculariseerde en radiosensitieve deel van de tumor vernietigt, waarna het centrale, slecht gevasculariseerde en relatief radio-resistente deel van de tumor door de operatie verwijderd wordt. Reed (1967) formuleert dit in zijn overzichtsartikel over voorbestraling bij het larynxcarcinoom als volgt:

"It would seem logical that the destruction or inactivation of *peripheral* tumor cells, which are essentially the source of failure in surgical procedures, and the surgical excision of *central* cells, the source of failure in radio-therapy, would be of great value in effecting increased cure rates".

De combinatie voorbestraling — operatie vond grote steun in het experimentele onderzoek van Powers en Ogura (1965). De experimenten werden verricht bij vier groepen muizen, die subcutaan geënt waren met een lymfosarcoom. Groep 1, bestaande uit 50 muizen, werd niet behandeld; alle muizen overleden. Groep 2, eveneens 50 muizen bevattend, ontving een locale bestraling met 500 rad in 1 dosis; hiermee was de overleving eveneens 0%. Groep 3, 116 muizen, werd op dezelfde wijze bestraald en direct daarna geopereerd; het overlevingspercentage na zes maanden was 85%. Groep 4, bestaande uit 106 muizen, werd alleen geopereerd; dit resulteerde in een overlevingspercentage van 53%. De muizen werden allen door dezelfde chirurg geopereerd; deze wist niet welke muizen voorbestraald waren. Het verschil tussen de groepen 3 en 4 bleek in hoge mate significant (χ^2 -test, $p = 0,001$).

Betreffende de dosis van de voorbestraling zijn de meningen verdeeld. Powers en Ogura zijn voorstanders van een lage dosis, na korte tijd (één tot twee weken) gevolgd door operatie. Aanvankelijk propageerden zij een dosis van 1500-3000 R in fracties variërend van 100-200 R; in een latere publikatie (1969) beschouwen zij iedere dosis tot 4000 R, toegediend in een periode van maximaal vier weken, als een lage dosis. Goldman en Silverstone (1961, 1964) daarentegen dienen een hoge dosis voorbestraling toe en wel onveranderlijk 5500 rad (Cobalt 60) in een periode van 5 weken. Uiteraard is hierna een langere pauze noodzakelijk; deze varieert van drie tot zes weken. De dan verrichte operatie omvat naast de larynxextirpatie steeds tevens hemistrumectomie en homolaterale halsklieruitruiming.

Met beide methoden worden verbeteringen in overlevingsduur bereikt. De aantallen patiënten zijn echter meestal klein, zodat de conclusies met de nodige reserve gezien moeten worden. Zo deelt Goldman, die in 1958 met zijn combinatietherapie begon, in 1969 zijn resultaten mee betreffende slechts 53 patiënten (Goldman en Friedman, 1969). Interessant is het onderzoek van Hendrickson en Liebner (1968), verricht bij twee groepen patiënten met supraglottische carcinoomen. De ene groep werd voorbestraald met 2000 rad, de andere met 5000 rad in fracties van 200-250 rad. De resultaten in beide groepen waren na een follow-up-periode van minstens 2 jaar gelijk en significant beter dan in een controle

groep, die in een vroegere periode alleen chirurgische therapie ontving.

In onze serie kregen de patiënten uit groep C (gecombineerde behandeling), die alleen voorbestraald werden, steeds een lage dosis, meestal 2500-2600 rad in fracties van 200 rad, een enkele maal een iets hogere of lagere dosis. Het bestralingsveld was meestal 6 x 8 cm. Het regionale kliergebied werd alleen in zijn geheel meebestraald, wanneer er suspecte klieren waren. Op grond van de betere overleving in groep C is ons behandelingsbeleid — larynxexstirpatie zonder voor- of nabestraling — gewijzigd.

Thans worden alle patiënten, die in aanmerking lijken te komen voor een larynxexstirpatie, voorbestraald en wel met een partiële tumordosis, 20 x 200 rad/4 weken supervoltage, via 2 ruime planparallele velden op zowel de primaire tumor als op de regionale klierstations. Indien tevens halskliermetastasen aanwezig zijn (cytologisch bewezen) wordt aan de zijde van de kliermetastase(n) tevens een supraclaviculair voorveld gegeven.

Na de bestraling volgt een pauze van ongeveer drie weken. De bestralingsreactie is dan tot rust gekomen, zodat de operatie verricht kan worden. Aanvankelijk werd steeds geopereerd, ook wanneer bij indirecte en/of directe laryngoscopie de tumor verdwenen leek. In sommige gevallen met een duidelijke klinische tumorregressie vond de patholoog-anatoom echter bij microscopisch onderzoek geen tumor meer, ook niet in halsklieren, die voor de voorbestraling bij cytologisch onderzoek tumormetastasen bevatten. In andere gevallen vond de patholoog-anatoom slechts kleine tumorresten, die zeer waarschijnlijk door bestraling met de rest van de tumordosis verdwenen zouden zijn. Deze gegevens zijn in overeenstemming met de literatuurgegevens; zo melden o.a. Marshall e.a. (1972), dat in 43 na voorbestraling verwijderde larynges slechts in 20 gevallen nog carcinoom gevonden werd. In dit onderzoek werd echter hoog gedoseerde voorbestraling toegepast, meestal 5500 rad in vijf weken in 24 fracties.

Op grond van deze bevindingen hebben wij ons behandelingsschema opnieuw gewijzigd. De beslissing tot operatie wordt niet meer aan het begin van de gecombineerde behandeling genomen, doch aan het eind van de pauze na de voorbestraling. De patiënt wordt dan opnieuw geheel onderzocht, inclusief larynxplanigrammen en eventueel een laryngogram; zo nodig wordt tevens een directe laryngoscopie onder narcose verricht. Wanneer de tumorregressie onvolgende is, of wanneer twijfel blijft bestaan, wordt alsnog een larynxexstirpatie verricht. Wanneer de reactie op de voorbestraling gunstig is, wordt de bestraling voortgezet, totdat de optimale tumordosis van ± 6400 rad bereikt is.

In dit laatste geval wordt de patiënt dus behandeld met de zgn. "split-dose therapy", waarbij twee series radiotherapie gegeven worden met er tussen een pauze van enkele weken. Deze therapie berust op de volgende principes:

1. Herstel van gezond weefsel vindt eerder en vollediger plaats dan van tumorweefsel.
2. De gevoeligheid voor ioniserende stralen zou het grootst zijn bij die cellen, die

aan een mitose toe zijn, vooral de cellen in de profase. De cellen, die in rust zijn, zouden echter door ioniserende stralen geremd worden in een eventuele mitoseneiging, de zgn. "mitotic delay". In de bestralingspauze zouden deze geremde cellen zich weer gaan herstellen, zodat weer deling kan optreden. Indien op dat moment opnieuw bestraald zal worden, zal aan de tumor grote schade toegebracht worden.

3. In iedere tumor bevinden zich goed en slecht geoxygeneerde gebieden. Bestraling veroorzaakt meer schade in de goed van zuurstof voorziene gedeelten dan in de hyp- of anoxische gebieden. In de bestralingspauze worden de dode cellen opgeruimd, terwijl in de tevoren slecht geoxygeneerde gedeelten de zuurstofvoorziening verbetert door ingroei van nieuwe capillairen.

Literatuurgegevens over deze "split-dose therapy" zijn o.a. te vinden bij Scanlon (1960), Sambrook (1962), Holsti (1969). Ons gewijzigde behandelingsschema werd uiteraard opgesteld in nauw overleg met de radiotherapeuten, mevr. S den Hoed-Sijtsema en dr. J.G. van Andel, werkzaam in het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut. Bij het bepalen van de voorbestralingsdosis werd rekening gehouden met de mogelijkheid, dat eventueel een "split-dose therapy" zou worden toegepast. Een voorbestraling met 4000 rad in vier weken, gevolgd door een pauze van drie tot vier weken, past ongedwongen in deze therapievorm. Dit zou niet het geval zijn bij hantering van het schema, dat Nakayama (1963) toepast bij de gecombineerde behandeling van het slokdarmcarcinoom. De voorbestralingsdosis bedraagt 2000 rad op drie achtereenvolgende dagen toegediend in fracties van 700, 700 en 600 rad. Na zeven dagen pauze wordt geopereerd. Ook wanneer wegens irradicaliteit van de operatie moet worden nabestraald, zijn er met ons voorbestralingsschema geen moeilijkheden.

De bevinding, dat de tumor na voorbestraling in een hoog percentage verdwenen is, heeft de groep van Marshall (1972) doen besluiten tot een radicale verandering in de behandeling van patiënten met "advanced laryngeal cancer". In eerste instantie wordt radiologisch behandeld, ook wanneer regionale metastasen aanwezig zijn. Operatie vindt slechts plaats bij persisterende tumor of wanneer een lokaal en/of regionair recidief optreedt. Zo mogelijk wordt dan een partiële ingreep verricht. De operatie wordt alleen gecombineerd met een halsklieruitruiming, wanneer tevens regionale metastasen aanwezig zijn op het moment van de operatie. Wanneer regionale metastasen goed gereageerd hebben op de primaire radiologische behandeling, wordt geen halsklieruitruiming verricht, wanneer als gevolg van een lokaal recidief of residu een (partiële) laryngectomie noodzakelijk is. Ook in andere publicaties uit deze groep (Bryce en Rider, 1971; Bryce, 1972) wordt deze handelwijze, zij het wat minder nadrukkelijk, gepropageerd. Deze wijziging van het behandelingsschema wordt gebaseerd op gegevens, verkregen uit een retrospectieve studie van 198 patiënten met "advanced laryngeal cancer". 52 patiënten uit deze groep werden geopereerd — meestal

larynxexstirpatie met homolaterale halsklieruitruiming — na voorbestraling, 5500 rad in vijf weken. 25 patiënten werden primair geopereerd. De overige 121 patiënten werden in eerste instantie alleen bestraald met een therapeutische dosis; van deze laatste groep werden in tweede instantie 35 patiënten geopereerd wegens persisterende tumor of een recidief. De "ruwe driejaarsoverleving" in de gecombineerd behandelde groep was ongeveer gelijk aan die in de primair radiologisch behandelde groep. Vooral op grond van deze bevindingen werd het eerder beschreven behandelingsschema gekozen. De auteurs wijzen er echter wel op, dat er geen statistische significantie gevonden werd.

Een grote moeilijkheid bij deze werkwijze is de beoordeling van de larynx na een volledige radiologische behandeling. De differentiële diagnostiek tussen bestralingsverandering en tumorrecidief kan zeer lastig zijn; een negatieve biopsie sluit een recidief niet altijd uit. Als men wacht totdat volledige zekerheid verkregen is, kan kostbare tijd verloren gaan, hetgeen de kans op curatie verkleint. Als men echter anderzijds op grond van de klinische beoordeling tot operatie besluit, ook wanneer de biopsie negatief is, zullen zeker larynges verwijderd worden, die bij histologisch onderzoek tumorvrij blijken. Dit laatste standpunt wordt verdedigd door Lederman (1970), die een grote ervaring heeft in de radiologische behandeling van het larynxcarcinoom. Hij adviseert directe laryngoscopie en zo nodig biopsie, wanneer de larynx 6 weken na voltooiing van de bestraling bij spiegelonderzoek nog een abnormaal aspect toont (ulceratie, infiltratie, fixatie). Indien de biopsie bij herhaling negatief is en het aspect van de larynx blijft abnormaal, dient larynxexstirpatie verricht te worden. Hij schrijft: "Where laryngectomy has been performed in these circumstances it is rare not to find cancer cells in the operative specimen", doch vermeldt geen percentages. Op deze wijze gaat echter het voordeel van de behandeling volgens Marshall — het behoud van zoveel mogelijk larynges — weer gedeeltelijk verloren.

Wij menen, dat met ons huidige behandelingsschema een veilige middenweg bewandeld wordt tussen de geplande gecombineerde behandeling (voorbestraling, altijd gevolgd door operatie) en de primair radiotherapeutische behandeling met volledige tumordosis, gevolgd door operatie in geval van persisterende tumor of recidief (Marshall). Door de voorbestraling aan de hoge kant te doseren (4000 rad) en daarna drie tot vier weken te wachten, worden de radiosensitieve tumoren uitgeslecteerd. Deze komen dan voor verdere radiologische behandeling in aanmerking ("split-dose therapy"), terwijl voor de slecht reagerende tumoren chirurgische behandeling in aanmerking komt (gecombineerde behandeling). De resultaten van deze methode lijken gunstig. Deze wijze van handelen is overigens niet nieuw en wordt o.a. reeds beschreven door Aubry en Baclesse (1959) — "le traitement roentgenthérapique d'épreuve" — en door Zühlke en Schnepfer (1969). Voor een definitief oordeel is het aantal patiënten echter nog te klein en de follow-up-periode nog te kort.

Samenvatting

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de larynxexstirpatie besproken, uitgedrukt in vijf- en tienjaarsoverleving. Gecombineerde radiologisch/chirurgische behandeling blijkt de beste resultaten op te leveren. Op grond van deze retrospectieve bevindingen werd het behandelingsbeleid gewijzigd: alle patiënten met een larynxcarcinoom, die voor larynxexstirpatie in aanmerking kwamen, werden gecombineerd behandeld volgens een bepaald schema (zie blz. 32). Nadat korte tijd met dit schema gewerkt was, bleek in een aantal gevallen de voorbestraling òf een zeer aanzienlijke tumorregressie veroorzaakt te hebben òf de tumor — een enkele maal zelfs ook de halskliermetastasen — geheel tot verdwijning gebracht te hebben. Deze bevinding leidde tot een verdere verfijning van het behandelingsschema: de beslissing om al dan niet te opereren wordt niet meer aan het begin van de gecombineerde behandeling genomen, doch aan het eind van de pauze van de voorbestraling.

HOOFDSTUK V

DE REGIONAIRE METASTASE, HET LOCALE RECIDIEF EN DE AFSTANDSMETASTASE

1. Inleiding

De resultaten van de larynxexstirpatie als operatieve behandeling van het larynxcarcinoom, zoals besproken in het vorige hoofdstuk, worden vrijwel geheel bepaald door een of meer van de volgende factoren: de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase; in hoofdstuk III bleek, dat de operatiemortaliteit slechts een geringe invloed heeft op de overleving. Daarom wordt in dit hoofdstuk een poging gedaan deze factoren nader te analyseren. Voor de omschrijving van deze begrippen moge verwezen worden naar hoofdstuk III (Inleiding).

De regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase — in de tabellen en figuren respectievelijk aangeduid met de symbolen rm , lr en am — zijn voor het grootste deel verschijnselen, die optreden na de primaire behandeling, in ons geval de larynxexstirpatie. Voor het locale recidief spreekt dit vanzelf. Wanneer op het moment, dat een patiënt geopereerd zal worden, tevens een afstandsmetastase aanwezig blijkt, zal dit laatste vrijwel steeds een reden zijn de patiënt niet te opereren, doch palliatief te bestralen; dit komt echter slechts zelden voor. Het aanwezig zijn van een regionale metastase op het moment van operatie komt frequenter voor. In ons onderzoek wordt dit aangeduid met $N1$, in tegenstelling tot $N0 \wedge rm$, dat de aanduiding is voor het manifest worden van een regionale metastase na de primaire behandeling (c.q. tijdens de follow-up-periode).

Voor het aanwezig zijn van regionale metastasen bij de operatie is dus het symbool $N1$ gebruikt. In de T.N.M.-classificatie betekent $N1$ homolaterale mobiele halsklier(en). De T.N.M.-classificatie kent echter nog de symbolen $N2$ en $N3$, resp. voor bilaterale c.q. contralaterale beweeglijke halsklier(en) en homo-

laterale c.g. bilaterale onbeweeglijke halsklier(en). In ons patiëntenbestand kwamen hoofdzakelijk patiënten voor met homolaterale beweeglijke halsklieren op het moment van de operatie. De verdeling was nl. als volgt: bij de in totaal 68 patiënten met halsklieren 59 maal N1, 5 maal N2 en 4 maal N3. Wij hebben derhalve voor deze bewerkingen de gehele groep N1 genoemd en bedoelen hiermee: regionale metastase aanwezig op het moment van de larynxexstirpatie. De regionale metastase tijdens de follow-up-periode, het locale recidief en de afstandsmetastase treden dus op na de primaire behandeling. Wij hebben ons afgevraagd, welke factoren invloed kunnen hebben op het ontstaan van deze verschijnselen.

Wij dienen dan zowel te letten op factoren, die voor de behandeling reeds aanwezig zijn, als op de behandeling zelf. Onder de eerste categorie vallen factoren als leeftijd, geslacht, localisatie en uitbreiding van de tumor alsmede histologisch beeld en groeiwijze van het carcinoom; bij de behandeling moeten wij letten op het onderscheid tussen P, S en C. Voor het optreden van N1 hebben wij alleen te maken met de factoren voor de behandeling. Verder dienen wij rekening te houden met de mogelijkheid, dat de verschijnselen regionale metastase, lokaal recidief en afstandsmetastase elkaar onderling beïnvloeden. In dit hoofdstuk zal eerst een aantal van deze factoren geanalyseerd worden; daarna wordt de behandeling van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase besproken. Een onderzoek naar de invloed van de factoren groeiwijze en histologisch beeld van de tumor moest helaas achterwege blijven, daar de hierover verzamelde gegevens onvoldoende waren (zie ook hoofdstuk IV, blz. 27). Voor de volledigheid zij nog opgemerkt, dat bij een aantal patiënten met een regionale metastase tijdens de follow-up-periode deze diagnose alleen berustte op het klinisch oordeel. Wanneer de behandeling bestond uit operatie, werd de diagnose steeds bevestigd door de patholoog-anatoom. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Snow (1970). Wanneer bestraald werd, ontbrak deze bevestiging; het verdere ziektebeloop leverde dan echter vaak het bewijs voor de juistheid van de klinische diagnose.

2. Het verband tussen de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase.

Uiteraard is deze factor moeilijk te analyseren. In tabel 2 wordt de samenstelling ten aanzien van deze verschijnselen afgebeeld voor het totale patiëntenbestand.

Hieruit blijkt bijv., dat van de patiënten, bij wie tijdens de follow-up-periode een regionale metastase manifest werd, ($N0 \wedge m$, 137 patiënten) 42 tevens een lokaal recidief hadden (l_r); bij 95 patiënten was dit niet het geval (\bar{l}_r). Van deze laatste groep hadden 20 patiënten tevens een afstandsmetastase ($l_r \wedge am$), 75 hadden dit niet ($\bar{l}_r \wedge \bar{am}$). Bij de 42 patiënten, die wel een lokaal recidief hadden,

Tabel 2

		N0		N1		
		\overline{rm}	rm	rm		
\overline{lr}	\overline{am}	419	75	39	533	595
	am	28	20	14	62	
lr	\overline{am}	50	36	12	98	113
	am	6	6	3	15	
		503	137	68		708

waren er 6 die tevens een afstandsmetastase hadden ($lr \wedge am$), 36 hadden dit niet ($lr \wedge \overline{am}$). Dit alles dus in de groep, die na de operatie een regionale metastase kreeg ($N0 \wedge rm$). De groep patiënten, die geen regionale metastase kreeg ($N0 \wedge \overline{rm}$, 503 patiënten) en de groep die reeds bij de operatie een regionale metastase had ($N1$, 68 patiënten) zijn op dezelfde manier ingedeeld ten aanzien van het al of niet voorkomen van lokaal recidief en afstandsmetastase.

Met behulp van tabel 2 kan een aantal gegevens berekend worden, bijv. over het manifest worden van een regionale metastase tijdens de follow-up-periode, symbolisch voorgesteld door $P(N0 \wedge rm)$. Wanneer er noch een lokaal recidief noch een afstandsmetastase optreden — dus in de verzameling $\{\overline{lr} \wedge \overline{am}\}$ — is deze kans $\frac{75}{419 + 75} = 15\%$. Wanneer er tevens een lokaal recidief optreedt doch geen afstandsmetastase — dus in de verzameling $\{\overline{lr} \wedge \overline{am}\}$ is de $P(N0 \wedge rm) = \frac{36}{50 + 36} = 42\%$. Conclusie: tussen de verzamelingen $\{\overline{lr} \wedge \overline{am}\}$ en $\{lr \wedge \overline{am}\}$ bestaat een significant verschil in het percentage regionale metastasen tijdens de follow-up-periode. Wanneer er wel een afstandsmetastase, doch geen lokaal recidief optreedt, is de $P(N0 \wedge rm) = \frac{20}{28 + 20} = 42\%$. Ook nu vinden wij dus tussen de verzamelingen $\{\overline{lr} \wedge \overline{am}\}$ en $\{\overline{lr} \wedge am\}$ een significant verschil in het percentage regionale metastasen tijdens de follow-up-periode. Wanneer zowel een lokaal recidief als een metastase op afstand optreden, is de $P(N0 \wedge rm) = \frac{6}{6 + 6} = 50\%$, wederom een significant verschil tussen de verzamelingen $\{\overline{lr} \wedge \overline{am}\}$ en $\{lr \wedge am\}$.

Op soortgelijke wijze kunnen wij uit tabel 2 gegevens berekenen betreffende het optreden van het locale recidief en van de afstandsmetastase. In de groep patiënten, bij wie de regionale metastase bij de operatie reeds aanwezig was ($N1$), ontstaan de volgende 4 ondergroepen: $\{N1 \wedge \overline{am} \wedge \overline{lr}\}$, $\{N1 \wedge \overline{am} \wedge lr\}$, $\{N1 \wedge am \wedge \overline{lr}\}$ en $\{N1 \wedge am \wedge lr\}$. Indien wij bovendien nog willen nagaan, of het nog verschil maakt, of de regionale metastase bij de operatie reeds aanwezig is of pas tijdens de follow-up-periode optreedt, zullen wij de ondergroepen met

$\{N1\}$ en met $\{N0 \wedge rm\}$ met elkaar moeten vergelijken.

Uit deze statistische gegevens kunnen echter geen conclusies getrokken worden over een eventueel verband tussen of onderlinge beïnvloeding van regionale metastase, lokaal recidief en afstandsmetastase. Om bij het gedemonstreerde voorbeeld van de regionale metastase te blijven: in de groep patiënten zonder lr en am is de $P(N0 \wedge rm)$ significant lager dan in de groepen patiënten met lr , met am of met $lr \wedge am$. Het zou echter onjuist zijn uit het feit, dat bijv. de $P(N0 \wedge rm)$ in de verzameling $\{\overline{lr} \wedge am\}$ 42% is en daarmee significant hoger dan de 15% in de verzameling $\{\overline{lr} \wedge \overline{am}\}$, de conclusie te trekken, dat het optreden van een afstandsmetastase invloed heeft op het manifest worden van een regionale metastase.

Wanneer een regionale metastase manifest wordt, nadat de primaire tumor verwijderd is en zonder dat een lokaal recidief is opgetreden, moet deze metastase al aanwezig zijn geweest op het moment, dat de primaire tumor verwijderd werd, een eventueel mede aanwezige of later optredende afstandsmetastase heeft hierop geen enkele invloed. Het feit, dat het percentage regionale metastasen zoveel hoger is bij de patiënten, die tevens een afstandsmetastase ontwikkelen, zou erop kunnen wijzen, dat het in dit geval tumoren betreft met een ander biologisch gedrag, waardoor zowel meer regionale als meer afstandsmetastasen optreden. Uiteraard bestaat ook de mogelijkheid, dat de afstandsmetastasen ontstaan uit de regionale metastase.

Alvorens na te gaan, of verdere statistische bewerking van de gegevens van tabel 2 zinvol is, hebben wij 27 patiënten uit het patiëntenbestand verwijderd. Deze hadden nl. een overlevingsduur na de operatie van minder dan drie maanden en kregen zodoende niet de gelegenheid een regionale metastase, een lokaal recidief of een afstandsmetastase te ontwikkelen. Om deze reden leek het ons gewenst deze patiënten niet te betrekken bij de volgende bewerkingen, die gebaseerd zijn op het patiëntenbestand in tabel 3.

Tabel 3

		N0		N1		
		\overline{rm}	rm	\overline{rm}	rm	
\overline{lr}	\overline{am}	402	75	36	513	571
	am	26	19	13	58	
lr	\overline{am}	49	35	12	96	110
	am	5	6	3	14	
		482	135	64		681

Men zou zich de vraag kunnen stellen, of een periode van zes maanden of zelfs een jaar na de operatie dan niet nog veiliger geweest zou zijn. Het is in ons patiëntenbestand echter gebleken, dat inderdaad na drie maanden de regionale

metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase zich voor het eerst gaan manifesteren, zodat het ons gerechtvaardigd leek de grens op drie maanden na de operatie te leggen. Bovendien wordt op deze wijze het aantal patiënten zo groot mogelijk gehouden, hetgeen van voordeel is bij de statistische bewerking.

Alvorens wij de bewerkingen voortzetten, hebben wij ons echter afgevraagd, of het gerechtvaardigd was hiervoor het gehele patiëntenbestand te gebruiken. Immers, de follow-up-tijd is voor alle patiënten minimaal slechts drie jaar. Men zou zich kunnen voorstellen, dat de gegevens betreffende de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase zouden veranderen, wanneer de minimale follow-up-tijd vijf jaar bedraagt; uiteraard wordt dan het totale aantal patiënten kleiner.

Tabel 4

		N0		N1		
		rm	rm	rm		
lr	am	0,58 0,59	0,10 0,11	0,06 0,06	0,76 0,75	0,83 0,84
	am	0,04 0,04	0,02 0,03	0,02 0,02	0,09 0,09	
lr	am	0,07 0,07	0,06 0,05	0,02 0,02	0,15 0,14	0,17 0,16
	am	0,01 0,01	0,01 0,01	0,01 0,00	0,03 0,02	
		0,70 0,71	0,19 0,19	0,11 0,10		1

Tabel 4 toont, dat de verdeling van het patiëntenbestand 1958/1965 naar rm, lr en am niet verschilt van die van het patiëntenbestand 1958/1967. In deze tabel geeft het bovenste getal in ieder hokje het percentage weer voor het patiëntenbestand van de jaren 1958/1965; in dit bestand is de follow-up-periode dus minimaal vijf jaar. Het onderste getal is het percentage voor het totale patiëntenbestand — 1958 t/m 1967 —, waarin de follow-up-periode minimaal drie jaar is. De percentages voor de beide verzamelingen zijn of gelijk of nauwelijks verschillend. Dit geldt ook, wanneer wij letten op factoren, die voor de behandeling reeds aanwezig zijn, nl. N0 en N1; ook hier is de verdeling geheel gelijk. In dit verband werd tevens nog nagegaan, of er mogelijk een verschil in behandeling was tussen beide groepen.

Tabel 5

	P		S		C		
1958/1965	273	0,57	153	0,28	56	0,12	482
1958/1967	409	0,58	221	0,31	78	0,11	708

Tabel 5 toont, dat dit evenmin het geval was. Op grond van dit alles mogen wij stellen, dat het gerechtvaardigd is bij de volgende analyse uit te gaan van het patiëntenbestand: 681 (tabel 3).

De resultaten van de analyse zijn afgebeeld in fig. 9, waar de berekende kansen zijn voorzien van een 95% betrouwbaarheidsgebied. Hieruit blijkt in de eerste plaats, dat het grootste deel van de regionale metastasen optreedt tijdens de follow-up-periode. $P(rm/N0)$, de kans op het optreden van rm bij patiënten, die bij de operatie $N0$ waren, is nl. 22%, terwijl $P(N1)$, de kans op het aanwezig zijn van rm op het moment van de operatie, 9% is. Dit verschil is statistisch significant. In aantallen patiënten uitgedrukt betekent dit, dat bij 135 patiënten (0.22×617) na de operatie nog een regionale metastase optrad en dat bij slechts 64 patiënten (0.09×681) deze op het moment van operatie reeds aanwezig was. Van de 199 patiënten, die een regionale metastase hadden of kregen — dit is 29% van het totale patiëntenbestand — kregen 135 patiënten, of wel 68%, deze pas na de operatie. Dit is een belangrijk gegeven en dwingt ons tot de vraag, of in geselecteerde gevallen wellicht een andere behandeling noodzakelijk zal zijn, bijv. combinatie van de operatie met prophylactische behandeling van de hals, hetzij chirurgisch, hetzij radiologisch.

Deze vraag klemmt te meer, omdat in het vervolg van dit hoofdstuk zal blijken, dat de behandeling van de na de larynxextirpatie zich manifesterende regionale metastase matige resultaten oplevert. Dit is in overeenstemming met de gegevens

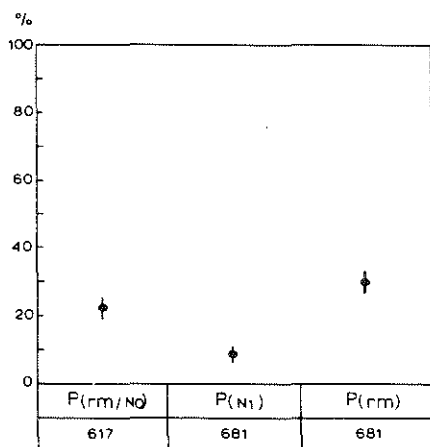


Fig. 9

De kans (met 95% B.G.) op reg. metastase, tijdens de follow-up — $P(rm/N0)$ —, bij de operatie — $P(N1)$ — en ongeacht het tijdstip van optreden — $P(rm)$ —.

van Norris (1959), die in zijn gevallen van secundair halskliertuilet slechts in 19% een vijfjaarsoverleving bereikte (bij 7 van 37 patiënten). Bauer e.a. (1962) hebben dezelfde slechte ervaringen met secundaire therapie na larynxexstirpatie. Deze selectie zal niet alleen tot stand kunnen komen via palpatie van de hals; het is bekend, dat dit niet altijd betrouwbare gegevens oplevert. Leicher (1963) geeft hiervan in het handboek van Berendes, Link en Zöllner het volgende overzicht: het percentage suspecte klieren, dat bij histologisch onderzoek negatief bleek, varieerde van 9% (Wullstein) tot 41,1% (Barbosa), het percentage histologisch positieve klieren, dat bij palpatie niet gevonden was, varieerde van 16,3% (Carnavale-Ricci) tot 75% (Taillens, seriecoupes). Bij selectie van patiënten, die in aanmerking komen voor een prophylactische behandeling van de hals zou bijv. gelet kunnen worden op localisatie en uitbreiding van het tumorproces. Dit wordt elders nog nader besproken.

Bij het optreden van afstandsmetastasen lijkt het al of niet tevens aanwezig zijn van een regionale metastase een rol te spelen. Fig. 10 toont duidelijk aan, dat de kans op afstandsmetastasen bij patiënten, die tevens een regionale metastase hadden (Pam/rm) significant hoger is dan bij patiënten zonder een regionale metastase (Pam/ \overline{rm}), nl. 21% tegenover 6%. Evenzo blijkt uit deze figuur, dat het al of niet mede aanwezig zijn van een lokaal recidief geen rol speelt: Pam/lr = 13%, Pam/ \overline{lr} = 10%, niet significant verschillend. Uiteraard is uit fig. 10 niet af te lezen, of een eventueel onderling verband tussen rm en lr de kans op am nog beïnvloedt. Immers, zowel in de groep rm als in de groep \overline{rm} komen patiënten

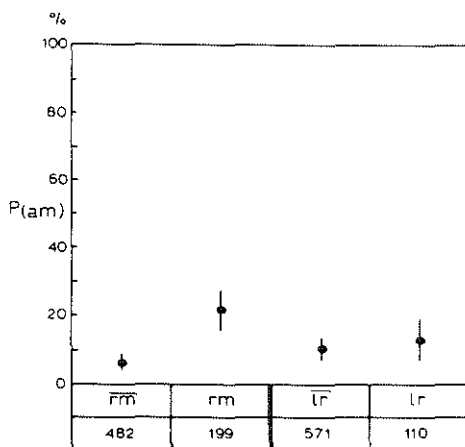


Fig. 10

De kans (met 95% B.G.) op afstandsmetastase — P (am) —
Onderv.: aanwezigheid van reg. metastase (\overline{rm} , rm) en van lokaal
recidief (\overline{lr} , lr).

met l_r voor; evenzo zijn er in de groepen l_r en l_r patiënten met rm . Om dit nader te analyseren werd een verdere onderverdeling tot stand gebracht, zoals getoond in fig. 11. De kans op een afstandsmetastase — $P(am)$ — blijkt in de twee groepen zonder lokaal recidief (\bar{l}_r) sterk afhankelijk van het al dan niet optreden van een regionale metastase tijdens de follow-up-periode: zonder regionale metastase ($\bar{l}_r \wedge \bar{r}m$, 428 patiënten) 6%, met regionale metastase ($\bar{l}_r \wedge rm$, 94 patiënten) 21%. Dit is een groot en significant verschil. Ook in de groepen, waarin wel een lokaal recidief aanwezig is (l_r) speelt de regionale metastase een rol: in de groep *zonder* dit verschijnsel ($l_r \wedge \bar{r}m$, 54 patiënten) is de kans op een afstandsmetastase 9%, in de groep *met* dit verschijnsel ($l_r \wedge rm$, 41 patiënten) is deze kans 16%; hier is echter geen sprake van een significant verschil, zodat wij slechts van een "trend" mogen spreken, een aanwijzing, dat ook hier de regionale metastase een nadelige invloed kan hebben op $P(am)$. Hier wreekt zich het feit, dat de aantallen patiënten bij een verdere onderverdeling te klein worden.

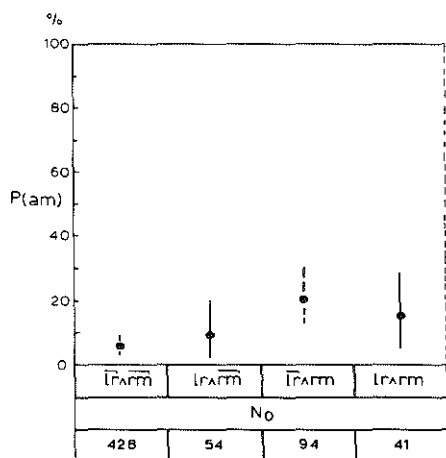


Fig. 11

De kans (met 95% B.G.) op afstandsmetastase — $P(am)$ —.
Onderv.: lokaal recidief (l_r) en regionale metastase (rm).

De afstandsmetastasen komen haematogeen tot stand. Theoretisch kan dit zowel vanuit de primaire tumor geschieden als vanuit de regionale metastase of het locale recidief. Op grond van bovenstaande analyse lijkt de regionale metastase een belangrijker bron dan het locale recidief. Om hierin meer inzicht te verkrijgen kunnen wij nog vergelijken de groepen met een regionale metastase, al dan niet gecombineerd met een lokaal recidief. In de groep zonder l_r ($\bar{l}_r \wedge rm$, 94 patiënten) is de kans op am 21%, in de groep met l_r ($l_r \wedge rm$, 41 patiënten) is deze kans kleiner, nl. 16%. Hoewel dit verschil statistisch niet significant is, doet

het toch vreemd aan, dat de groep met het lokaal recidief er in dit opzicht (en wel de kans op het krijgen van een afstandsmetastase) beter van af lijkt te komen dan de groep zonder lokaal recidief; het lokale recidief lijkt een factor, die het optreden van afstandsmetastasen tegengaat. Dit is zeer onwaarschijnlijk. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat de afstandsmetastase meestal later optreedt dan het lokaal recidief. Wanneer een patiënt een lokaal recidief krijgt, zal dit steeds tot de dood leiden. Dit betekent, dat in veel gevallen de tijd ontbreekt om ook nog een afstandsmetastase te ontwikkelen. In de groep zonder lokaal recidief krijgen de patiënten deze gelegenheid wel, zodat het verklaarbaar is, dat het percentage am hier hoger is. Deze redenering gaat alleen op, wanneer inderdaad het lokaal recidief gemiddeld eerder optreedt dan de afstandsmetastase.

Om hierin enig inzicht te verkrijgen werd nagegaan, hoeveel maanden na de operatie het lokale recidief, de regionale metastase en de afstandsmetastase gemiddeld optraden. Fig. 12 toont dit voor het lokale recidief; in deze en de volgende figuren is \bullet het symbool voor de totale groep. \bar{t}_{lr} betekent de gemiddelde tijdsduur tussen de operatie en het optreden van het lokale recidief, uitgedrukt in maanden. Bij de 112 patiënten met lr was dit 13,4 maanden. Deze periode varieerde afhankelijk van de behandelingsmodaliteit. Bij de 53 primair geopereerde patiënten was de \bar{t}_{lr} gemiddeld 14,4 maanden, bij de 50 secundair geopereerden gemiddeld 11,9 maanden en bij de 9 patiënten, die een gecombineerde chirurgisch/radiotherapeutische behandeling ondergingen, gemiddeld 20,5 maanden. Deze verschillen zijn niet statistisch significant.

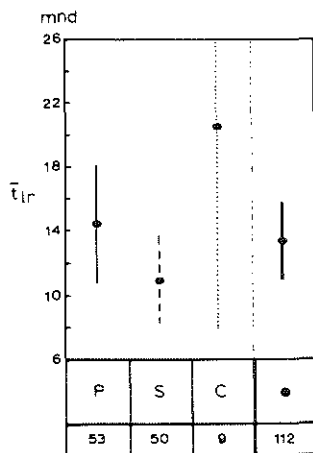


Fig. 12

Gemiddelde (met 95% B.G.) van de tijd tussen operatie en optreden van lokaal recidief — \bar{t}_{lr} — Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C).

Uit fig. 13 blijkt, dat het beeld voor de \bar{t}_{rm} — de gemiddelde tijdsduur tussen de operatie en het optreden van een regionale metastase uitgedrukt in maanden, — vrijwel overeenkomt met dat voor de \bar{t}_r . In de totale groep van 137 patiënten, die een regionale metastase kregen, is de \bar{t}_{rm} 13,6 maanden. Onderscheiden naar de behandelingsmodaliteiten P, S en C is de \bar{t}_{rm} resp. 13,9, 11,7 en 17,7 maanden, ook hier weer geen significante verschillen.

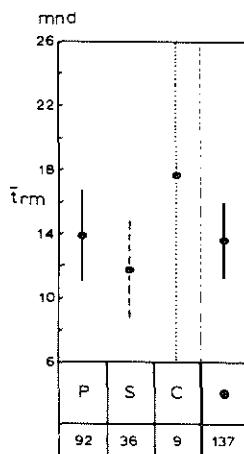


Fig. 13

Gemiddelde (met 95% B.G.) van de tijd tussen operatie en optreden van reg. metastase — \bar{t}_{rm} — bij N0. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C).

Fig. 14 toont een geheel ander beeld. Hieruit blijkt, dat de afstandsmetastase veel later optreedt dan het locale recidief of de regionale metastase; de \bar{t}_{am} is bij de totale groep van 74 patiënten immers gemiddeld 23,3 maanden. Na onderverdeling volgens de behandelingsmodaliteiten is het beeld eveneens anders, de langste \bar{t}_{am} in de groep P en de kortste in de groep C; ook hier zijn echter de verschillen niet statistisch significant.

De hypothese van blz. 44 wordt dus door deze feiten gesteund; het blijkt immers, dat de afstandsmetastase inderdaad later optreedt dan het locale recidief en/of de regionale metastase. Dit is in overeenstemming met de verwachting op klinische gronden en wordt nog eens op andere wijze in beeld gebracht in de figuren 15 t/m 17, waarin de cumulatieve verdeling van \bar{t}_r , \bar{t}_{rm} en \bar{t}_{am} zijn afgebeeld. De curven voor \bar{t}_r en \bar{t}_{rm} vallen ongeveer samen, de curve voor \bar{t}_{am} ligt daar steeds onder. Tenslotte kan nog opgemerkt worden, dat bij patiënten met zowel een lokaal recidief als een regionale metastase, het locale recidief meestal later manifest wordt dan de regionale metastase, zie fig. 18, waarin deze

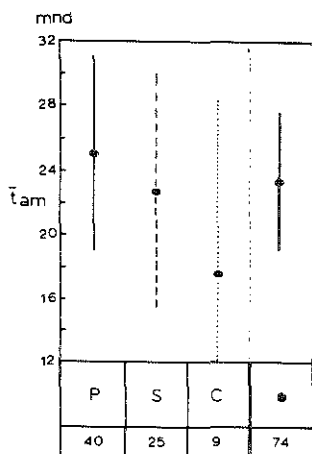


Fig. 14

Gemiddelde (met 95% B.G.) van de tijd tussen operatie en optreden van afstandsmetastase - \bar{t}_{am} -. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C)

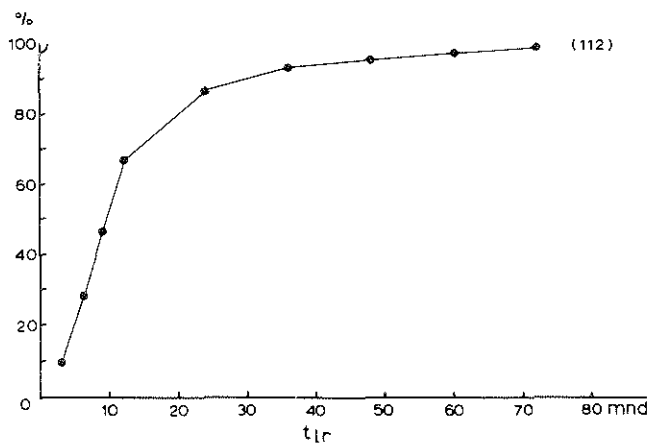


Fig. 15

Cumulative verdeling (\leq) van de tijd tussen operatie en optreden van lokaal recidief - t_{lr} -.

groep wordt voorgesteld door de punten ter rechterzijde van de 45°-lijn. Op deze lijn staan genoteerd de patiënten, bij wie lr en rm tegelijkertijd zich manifesteerden; deze groep is veel kleiner. Links van de 45°-lijn tenslotte staat de kleinste groep genoteerd - slechts 7 patiënten - waarin lr eerder optrad dan rm;

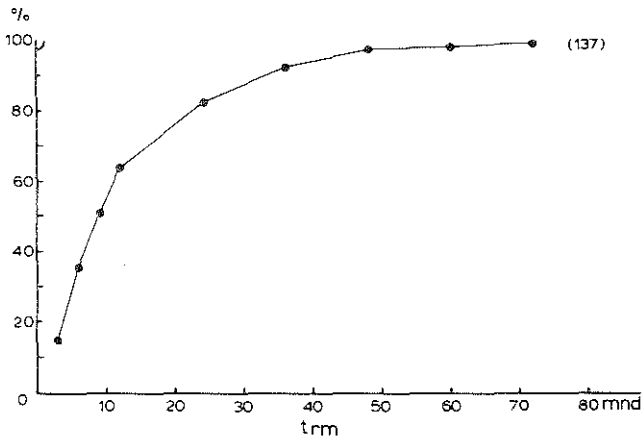


Fig. 16

Cumulative verdeling (\leq) van de tijd tussen operatie en optreden van regionaire metastase - t_{rm} - bij N0.

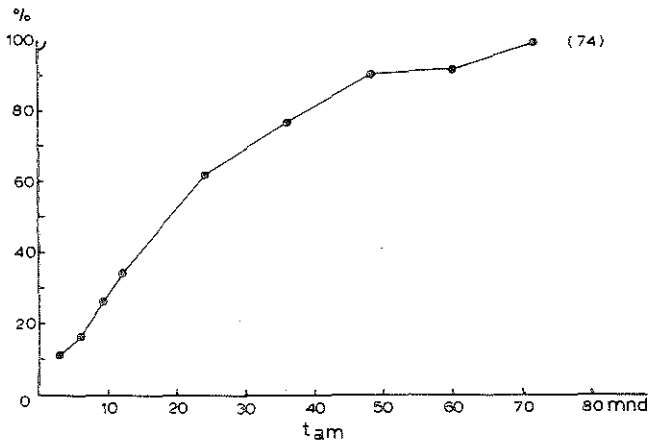


Fig. 17

Cumulative verdeling (\leq) van de tijd tussen operatie en optreden van afstandsmetastase - t_{am} -.

opmerkelijk is, dat deze groep vrijwel geheel bestaat uit patiënten, die secundair geopereerd werden.

Op grond van deze figuur is het onwaarschijnlijk, dat er een verband bestaat tussen de regionaire metastase en het lokale recidief. De regionaire metastase

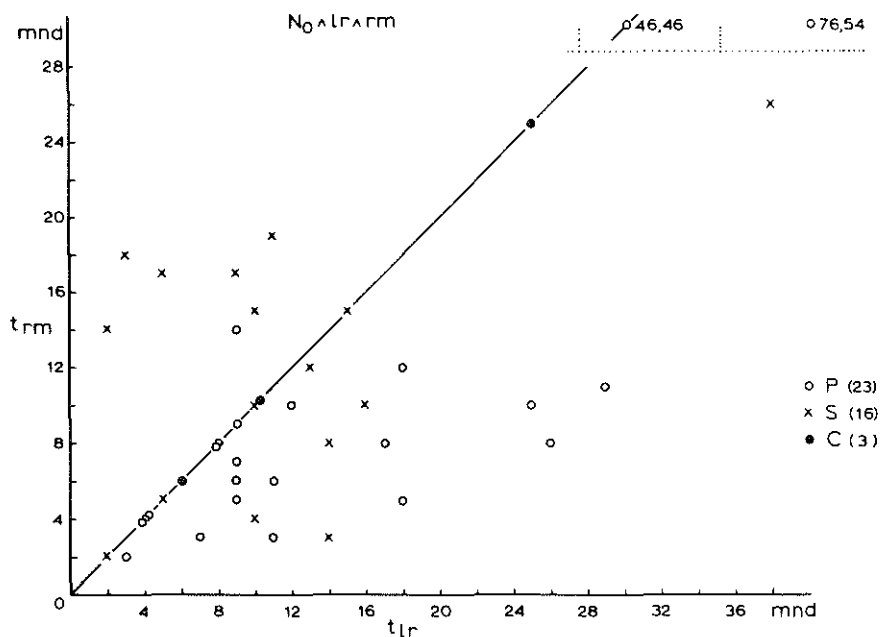


Fig. 18

Scatterdiagram van de tijden gelegen tussen:

1. de operatie en het optreden van reg. metastase (t_{rm}) en
2. de operatie en het optreden van lokaal recidief (t_{lr}).

Onderv.: behandelingssoort (P, S, C).

verschijnt immers eerder dan het lokale recidief en het is niet aannemelijk, dat het lokale recidief het gevolg is van de regionale metastase. Het omgekeerde zou wel plausibel zijn, nl. dat de regionale metastase ontstaat vanuit het lokale recidief. Dan zou echter de regionale metastase later moeten optreden dan het lokale recidief. Nu dit niet het geval is, is een verband tussen beide verschijnselen onwaarschijnlijk.

Tenslotte hebben wij ons afgevraagd of de verschijnselen rm, lr en am ook geïsoleerd kunnen voorkomen. Dit kan berekend worden uit tabel 2. Het blijkt, dat bij de 205 patiënten, die een regionale metastase hadden, 114 noch lr, noch am kregen. Dit betekent, dat in 56% van de gevallen de regionale metastase geïsoleerd voorkwam (N_1 of $N_0 \wedge rm$). Bij het lokale recidief is dit percentage 44 (50 maal bij 113 patiënten). De afstandsmetastase tenslotte komt in 36% van de gevallen geïsoleerd voor (28 maal bij 77 patiënten). Het blijkt dus, dat deze verschijnselen zeker geïsoleerd kunnen voorkomen, doch dat er duidelijke verschillen zijn. De regionale metastase treedt het meest frequent geïsoleerd op, de metastase op afstand het minst frequent. Dit is in overeenstemming met de literatuurgegevens.

3. De invloed van factoren, die reeds voor de behandeling aanwezig zijn, op het ontstaan van rm, lr en am.

Op blz. 37 werden in dit verband o.a. de volgende factoren genoemd: leeftijd, geslacht, localisatie van de tumor, uitbreiding van de tumor. Daar het larynxcarcinoom vrijwel uitsluitend bij mannen voorkomt — onze serie van 708 patiënten telt slechts 30 vrouwen — kan het geslacht buiten beschouwing gelaten worden.

De invloed van de leeftijd wordt nagegaan in fig. 19. Het blijkt, dat de gemiddelde leeftijd op het moment van de eerste behandeling niet verschilt naar gelang de patiënt wel of niet een lokaal recidief, regionale metastase of metastase op afstand krijgt. De conclusie luidt derhalve, dat de leeftijd een factor is, die geen invloed uitoefent op het ontstaan van deze verschijnselen.

Om over de invloed van uitbreiding en localisatie van de tumor op het optreden van rm, lr en am iets te kunnen zeggen, moet men over de mogelijkheid beschikken het proces naar uitbreiding en localisatie in te delen. Deze mogelijkheid biedt de T.N.M.-classificatie van de U.I.C.C. (1962).

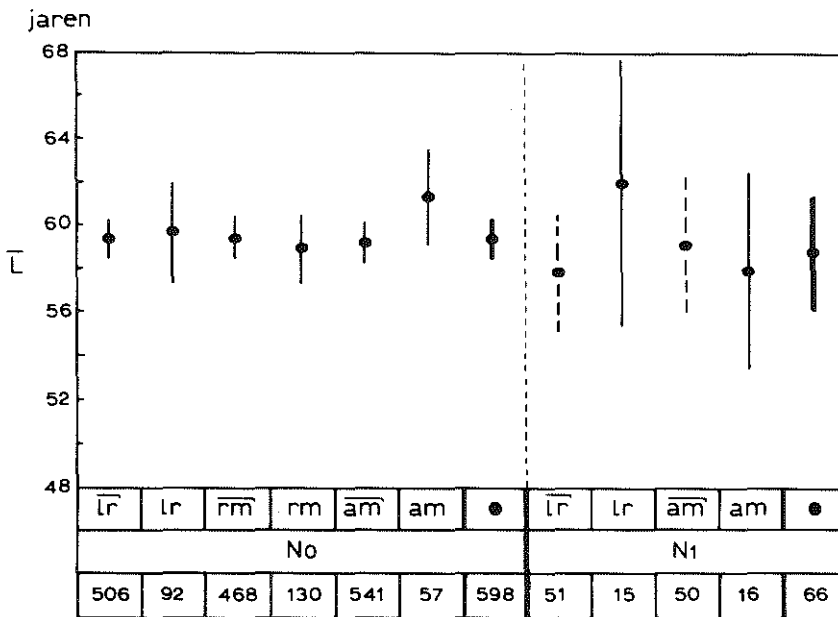


Fig. 19

Gemiddelde (met 95% B.G.) leeftijd — \bar{L} — op het moment van de 1e behandeling. Onderv.: reg. metastase bij de operatie (N0 - N1), lokaal recidief (\bar{lr} , lr), reg. metastase tijdens de follow-up (\overline{rm} , rm) en afstandsmetastase (\overline{am} , am).

E. Malignant Tumours of the LARYNX

(UICC 1962: W.H.O. No. 161)

Anatomical regions and sites

The larynx is divided into the anatomical regions sites as noted in the following table:

Regions	Sites
Supraglottic	Posterior surface of the epiglottis excluding the tip of the epiglottis and the aryepiglottic fold (marginal zone) Arytenoid Ventricular bands Ventricular cavities Vocal cords Anterior commissure Posterior commissure
Glottic	—
Subglottic	—

T. Primary Tumour	Glottic	Subglottic
Supraglottic		
T1. Tumour confined to one anatomical site within the larynx		
Tumour confined to laryngeal surface of epiglottis, or to an aryepiglottic fold or to a ventricular cavity or a ventricular band.	Tumour confined to one vocal cord and mobility of cord remains normal.	Tumour limited to one side of the subglottic region, exclusive of the under surface of cord.
T2. Tumour confined to one anatomical region within the larynx		
Tumour involving the epiglottis, extending to the ventricular cavities or bands.	Tumour involving both cords with normal mobility of one or both cords with fixation of cords.	Tumour extending to two sides of subglottic region, exclusive of the under surface of cords.
T3. Tumour extending beyond one anatomical region but confined to the larynx		
Tumour of the epiglottis and/or ventricles or ventricular bands, and extending into the cords.	Tumours extending from cords either to subglottic region or to supraglottic region, i.e. to ventricular bands or ventricles.	Tumour involving the subglottic region and extending on/to the cords.
T4. Tumour extending beyond the larynx		
Tumour as in T1, T2, or T3, but with direct extension to piriform sinus, postcricoid region, vallecula, or base of tongue.	Tumour as in T1, T2, or T3, but with direct extension through cartilage to skin, to the piriform sinus, or to the postcricoid region.	Tumour as in T1, T2, or T3, but with direct extension to trachea, skin, or postcricoid region.

N. Lymph nodes
N0. No lymph nodes palpable.
N1. Homolateral movable lymph nodes.
N2. Bilateral or contralateral movable lymph nodes.
N3. Homolateral or bilateral fixed lymph nodes.

M. Metastases
M0. No evidence of distant metastases.
M1. Distant metastases

Fig. 20 toont, dat er voor rm en lr inderdaad een correlatie is met de uitbreiding; in de groepen patiënten met rm en lr kwamen significant grotere tumoren voor. Uit dezelfde figuur blijkt, dat er voor rm wel, doch voor lr geen correlatie is met de localisatie; in de groep met rm komen significant meer supraglottische tumoren voor dan in de groep zonder rm. Bij het locale recidief is dit verband niet aanwezig; de verhouding tussen supraglottische en glottische tumoren is in de groep met lr gelijk aan die in de groep zonder lr. Wanneer de P(lr) per T-stadium berekend wordt, blijkt er een fraaie correlatie te zijn, zie fig. 21; in ieder volgend T-stadium is het percentage lr significant hoger. Bij het optreden van rm speelt de localisatie een rol; dientengevolge moeten wij de berekening van

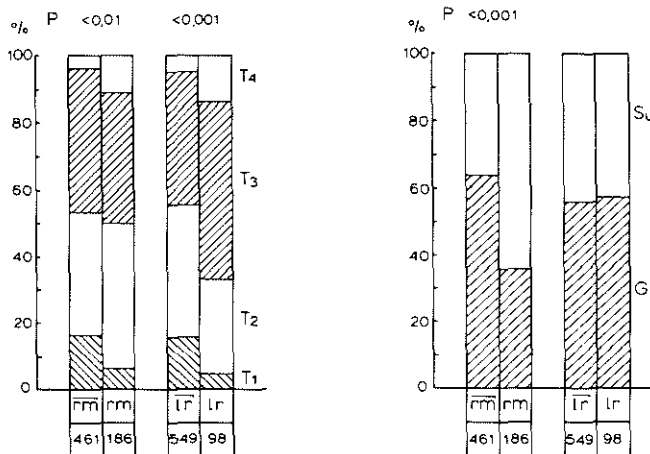


Fig. 20

Distributies van stadiumindeling (T1234) oud en van supraglottisch (Su), glottisch (G). Onderv.: reg. metastase (rm, rm) en lokaal recidief (lr, lr).

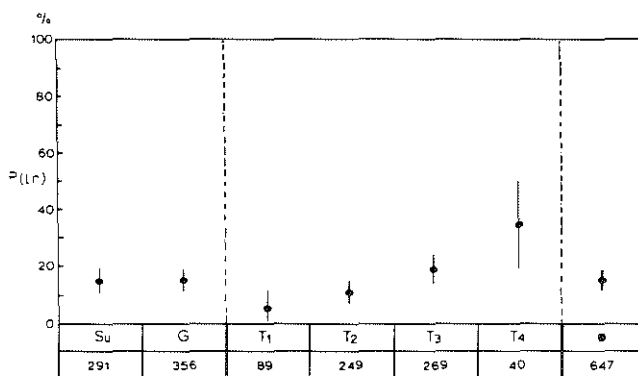


Fig. 21

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief — P (lr) — Onderv.: stadiumindeling (T1234) oud, Supraglottisch (Su) en Glottisch (G).

het percentage rm naar T-stadium voor de supraglottische en voor de glottische tumoren afzonderlijk verrichten. Hierbij ontstaat fig. 22. Duidelijk is inderdaad het grote verschil per localisatie, bij de 291 supraglottische tumoren 41% rm, bij de 356 glottische tumoren 18% rm. Wanneer per localisatie de onderverdeling naar T-stadia wordt doorgevoerd, is het beeld niet zo fraai als voor lr. Bij de

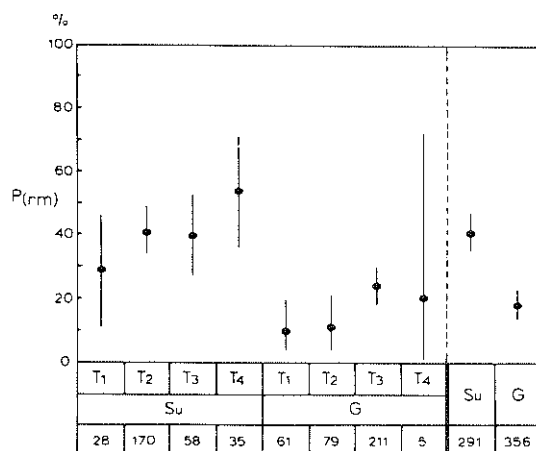


Fig. 22

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase – P (rm) –
Onderv.: stadiumindeling (T1234) oud, supraglottisch (Su) en
glottisch (G).

supraglottische tumoren is er zeker een significant verschil tussen T1 en T4; de stadia T2 en T3 verschillen echter niet significant van elkaar of van T1 of T4. Bij de glottische tumoren is het beeld nog merkwaardiger: significant verschil tussen T1 en T3 en tussen T2 en T3, echter niet tussen T4 (overigens een zeer kleine groep) en één der andere T-stadia.

Wanneer wij de percentages rm voor de beide localisaties in hetzelfde T-stadium met elkaar vergelijken, vinden wij wel significante verschillen. Het percentage in stadium T1 is voor supraglottische tumoren 29 en daarmee significant hoger dan het percentage in stadium T1 van de glottische tumoren, dat 10 bedraagt. In stadia T2 en T3 vinden wij eveneens significante verschillen tussen beide localisaties. Het verschil in stadium T4 is wel groot, doch niet significant; dit komt door het kleine aantal patiënten in de glottische T4-groep, nl. 5.

De conclusies, die wij op grond van deze bewerkingen aan de hand van het T.N.M.-systeem (1962) kunnen trekken zijn:

1. bij het optreden van het *locale recidief* speelt de localisatie van de tumor (supraglottisch of glottisch) geen rol, doch wel de *uitbreiding*.
2. op het optreden van de *regionaire metastase* heeft vooral de *localisatie* van de tumor invloed en in veel geringere mate de *uitbreiding*.

Tijdens de onderzoeksperiode werd door de American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (in het vervolg afgekort met A.J.C.) een revisie van het T.N.M.-systeem gepubliceerd (juli 1972), dit in samenwerking met de U.I.C.C.

DEFINITIONS OF TNM CATEGORIES FOR LARYNX

LARYNGEAL CANCER CLASSIFIED ACCORDING TO THE ANATOMIC SITE OF ORIGIN AS DIVIDED INTO THREE REGIONS

Supraglottic

Posterior surface of epiglottis (including the tip), aryepiglottic fold, arytenoid, ventricular bands (false cords), ventricular cavities (right and left)

Glottic

True vocal cords (right and left), anterior glottic commissure

Subglottic

Subglottic region, exclusive of the under surface of true cords.

TIS —Carcinoma *in situ*.

T1 —Tumor limited to one anatomical region within the larynx with normal mobility

T1a—Tumor limited to one site.

Supraglottic

Tumor confined to laryngeal surface of epiglottis, or to an aryepiglottic fold or arytenoid, or to a ventricular cavity or a ventricular band

Glottic

Tumor confined to one vocal cord and mobility of cord remains normal

Subglottic

Tumor limited to one side of the subglottic region, exclusive of the under surface of cord

T1b—Tumor involving more than one site.

Supraglottic

Tumor arising on the epiglottis, aryepiglottic fold, arytenoid, ventricular cavity or band, and extending to involve one or more of the adjacent supraglottic sites

Glottic

Tumor involving both cords with normal mobility of cords

Subglottic

Tumor extending to two sides of subglottic region, exclusive of the under surface of cords

T2 —Tumor extending beyond one anatomical region but confined to the larynx without fixation.

Supraglottic

Tumor of the epiglottis and/or aryepiglottic folds, arytenoids, ventricular cavity or bands, and extending onto cords

Glottic

Tumor extending from cords either to subglottic region or to supraglottic region, i.e., to ventricular bands or ventricles (includes those patients with normal and/or impaired mobility of the cords)

Subglottic

Tumor involving the subglottic region and extending onto the cords

T3 —Tumor as in T1 or T2 with fixation of larynx.

Supraglottic

Tumor limited to larynx with fixation and/or destruction or other evidence of deep invasion

Glottic

Tumor limited to larynx with fixation of cords

Subglottic

Tumor limited to larynx with fixation of cords

T4 —Tumor extending beyond the larynx.

Supraglottic

Tumors of supraglottis that extend beyond larynx, i.e., extension to pyriform sinus, postcricoid region, vallecula, or base of tongue, etc.

Glottic

Tumors of cords that extend beyond larynx, i.e., into cartilage, to the pyriform sinus, or to the postcricoid region, skin, etc.

Subglottic

Tumors of subglottis that extend beyond larynx, i.e., extension to trachea, skin, or postcricoid region, etc.

N—REGIONAL NODES

- NO** Cervical lymph nodes not palpable.
- N1** Palpable cervical lymph nodes, homolateral, not fixed
 - N1a** Metastasis not suspected.
 - N1b** Metastasis suspected.
- N2** Palpable bilateral, contralateral, or midline lymph nodes, not fixed.
 - N2a** Metastasis not suspected.
 - N2b** Metastasis suspected.
- N3** Fixed cervical lymph nodes, metastasis suspected.

M—DISTANT METASTASIS

- MO** No distant metastasis.
- M1** Clinical or radiographic evidence of distant metastasis.

De verschillen tussen de oude en de nieuwe T.N.M.-classificatie worden besproken in hoofdstuk VII. Het leek ons gewenst de bewerkingen nog eens te herhalen aan de hand van deze nieuwe T.N.M.-classificatie. Daar de nieuwe indeling uiteraard geen verandering in localisatie van de tumor ten gevolge heeft, blijft de conclusie, dat de localisatie (glottisch of supraglottisch) wel een rol speelt bij het optreden van de regionale metastase, maar niet bij het optreden van het locale recidief, onveranderd van kracht. Dit komt ook duidelijk tot uitdrukking in fig. 23, waaruit een significant verschil in percentage regionale metastasen tijdens de follow-up-periode blijkt voor supraglottische en glottische tumoren. Uit fig. 24 blijkt, dat de localisatie van het tumorproces geen invloed heeft op het percentage lokaal recidief; dit percentage is nl. voor overeenkomstige T-stadia (of combinaties daarvan) in de verschillende localisaties vrijwel gelijk. Wel zijn er per localisatie (meestal significante) verschillen tussen de T-stadia 1a, 1b en 2 tezamen, stadium T3 en stadium T4. De stadia T1a, T1b en T2 werden tezamen gevoegd, omdat de percentages in deze drie stadia vrijwel gelijk waren. Dit verband wordt voor de regionale metastase niet gevonden: noch bij de supraglottische noch bij de glottische tumoren zijn er significante verschillen tussen de verschillende T-stadia.

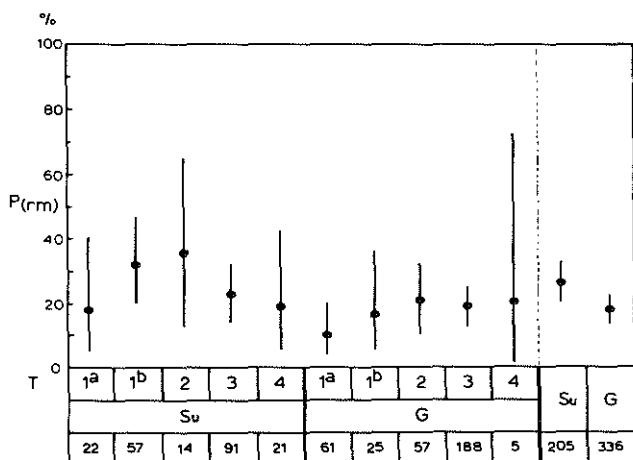


Fig. 23

De kans (met 95% B.G.) op regionairemetastase – P (rm) – bij N0. Onderv.: supraglottisch (su) en glottisch (G) en nieuwe stadiumindeling (T1a, 1b, 2, 3, 4).

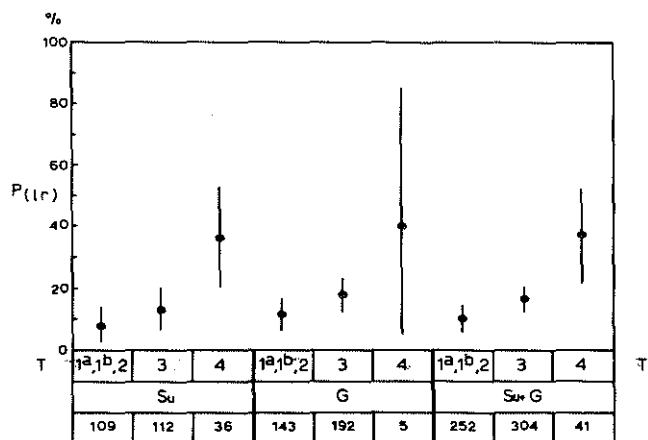


Fig. 24

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – P (lr) – Onderv.: verkorte nieuwe stadiumindeling en supraglottisch (Su) en glottisch (G).

Met nadruk wordt hier steeds gesproken over T-stadium en niet over de uitbreiding. In de nieuwe T.N.M.-classificatie is immers de T-factor niet meer uitsluitend een aanduiding van de tumoruitbreiding, daar in de groep T3 alle tumoren samengebracht worden, die tot onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft geleid hebben, ongeacht de tumoruitbreiding binnen de larynx. In het hoofdstuk "Kritische beschouwingen over het T.N.M.-systeem" komt dit nog uitgebreid ter sprake.

Ook op het percentage afstandsmetastasen heeft de localisatie geen invloed (fig. 25). De percentages in overeenkomstige T-stadia (of combinaties daarvan) zijn immers niet significant verschillend. Een correlatie met het T-stadium blijkt evenmin aanwezig; de verschillen tussen de stadia in iedere localisatie afzonderlijk zijn gering en niet statistisch significant.

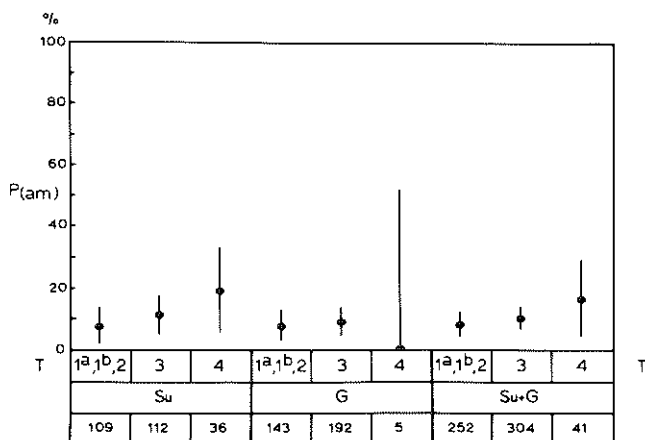


Fig. 25

De kans (met 95% B.G.) op afstandsmetastase — P (am) —
Onderv.: verkorte nieuwe stadiumdeling en supraglottisch (Su)
en glottisch (G).

De bewerkingen aan de hand van de nieuwe T.N.M.-classificatie geven aanleiding tot de volgende conclusies:

1. bij het optreden van het locale recidief speelt de localisatie van de tumor geen rol. Wel is er een correlatie met de T-stadia; er zijn (meestal) significante verschillen tussen de stadia T1a, T1b en T2 tezamen, stadium T3 en stadium T4. Hierbij stijgt het percentage lr, naarmate de T-classificatie hoger wordt. Het aantal patiënten in stadium T4 van de glottische tumoren (5) is te klein om conclusies te kunnen trekken.
2. op het optreden van de regionale metastase heeft vooral de localisatie van de

tumor invloed. Er is geen correlatie met de T-stadia.

3. het percentage afstandsmetastasen is noch afhankelijk van de localisatie, noch van het T-stadium.

Deze conclusies zijn in overeenstemming met de literatuurgegevens en ook grotendeels met die van blz. 52. Het is echter niet verantwoord te spreken over de *uitbreiding* van het tumorproces, wanneer wij de nieuwe T.N.M.-classificatie hanteren; vandaar, dat wij spreken over *T-stadium*. Het feit, dat het percentage lokaal recidief voor de stadia T1a, T1b en T2 vrijwel gelijk is, wekt bevreemding. Het percentage lokaal recidief is immers een prognosekenmerk; dit komt elders nog uitgebreider ter sprake. Het doel van een classificatie is o.a. de mogelijkheid tot prognosestelling. Het blijkt nu, dat de prognose van de stadia T1a, T1b en T2 onderling niet verschilt, althans beoordeeld naar het percentage lokaal recidief (uiteraard zijn er ook andere prognosekenmerken). Op grond hiervan zou men kunnen stellen, dat de stadia T1a, T1b en T2 samengevoegd kunnen worden; deze problematiek komt nog nader ter sprake in het tweede deel van dit proefschrift.

4. De invloed van de primaire behandeling op het later optreden van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase.

Voor de drie behandelingsmodaliteiten P, S en C werd onderzocht, of de percentages rm, lr en am tijdens de follow-up-periode verschillend waren. Fig. 26 toont dit voor de regionale metastase. Het percentage blijkt het hoogst bij de primair geopereerden, lager bij de secundair geopereerden en het laagst bij de groep patiënten, die een gecombineerde behandeling onderging. De verschillen tussen het percentage voor groep P enerzijds en die voor de groepen S en C anderzijds zijn statistisch significant. Fig. 27 toont de percentages lokaal recidief. Het beeld is hier geheel anders: de percentages voor de behandelingsmodaliteiten P en C zijn vrijwel gelijk; het percentage voor modaliteit S is veel hoger en verschilt significant van de beide vorige.

Fig. 28 toont, dat het percentage am voor de drie modaliteiten vrijwel gelijk is (11%), althans, wanneer wij de N0- en N1-patiënten tezamen beschouwen. In de groep N0 is het percentage in de groep C significant lager dan in de groepen P en S.

Voordat wij uit deze bevindingen conclusies trekken, moeten wij ons afvragen, of de verdeling wat betreft localisatie van de tumor (supraglottisch of glottisch) en wat betreft T-stadium voor de drie behandelingsmodaliteiten gelijk is. Wij hebben immers gevonden, dat localisatie en T-stadium een rol spelen bij het optreden van regionale metastase en lokaal recidief (blz. 52 en blz. 56). Dit betekent dus, dat alleen, wanneer de opbouw van de groepen P, S en C dezelfde zou zijn wat betreft localisatie en T-stadium, het geoorloofd is conclusies te

trekken uit de figuren 26 t/m 28. De kans op een dergelijke homogene opbouw lijkt gering.

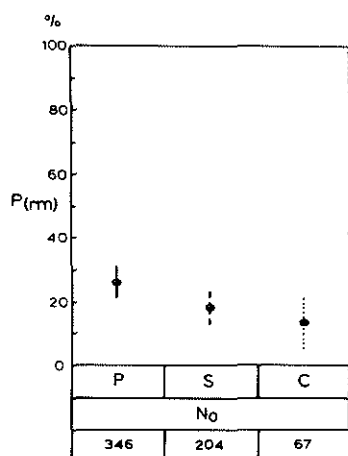


Fig. 26

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase – P (rm) –
Onderv.: Noduli (N₀) en behandelingsgroepen (P, S, C).

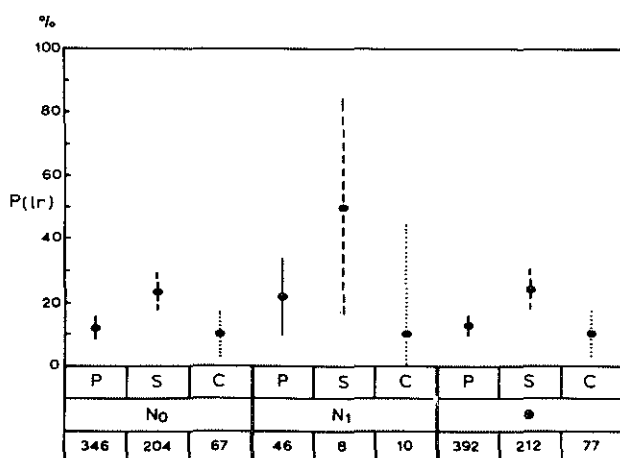


Fig. 27

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – P (lr) – Onderv.:
noduli (N₀₁) en behandelingsgroepen (P, S, C).

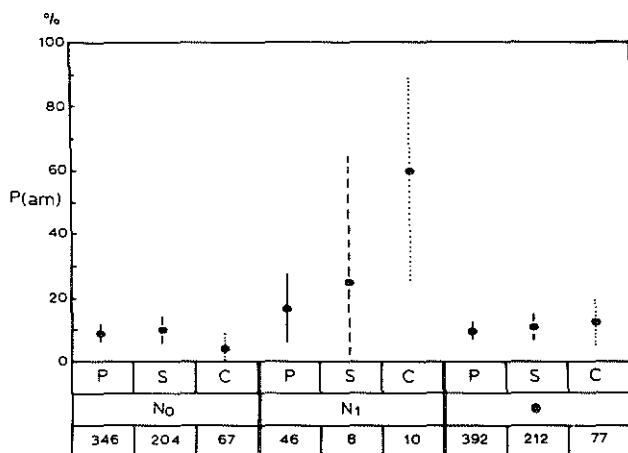


Fig. 28

De kans (met 95% B.G.) op afstandsmetastas – P (am) –
Onderv.: noduli (N01) en behandelingsgroepen (P, S, C).

In de tabellen 6 t/m 8 wordt aangetoond, dat dit inderdaad niet het geval is: de aantallen patiënten in de groepen P, S en C verschillen sterk van elkaar, zowel wat betreft localisatie als wat betreft T-stadium. Dit betekent, dat de in de figuren 26 t/m 28 gevonden verschillen in percentages rm en lr ook het gevolg zouden kunnen zijn van het verschil in samenstelling van de groepen P, S en C. Een verdere analyse zal noodzakelijk zijn om uit te maken of het inderdaad het verschil in behandeling zelf is, dat verantwoordelijk is voor de verschillen in percentages rm en lr.

Tabel 6

P	T1a	T1b	T2	T3	T4	
Su	8	32	8	70	8	126
G	21	10	26	113	3	173
						299

Tabel 7

S	T1a	T1b	T2	T3	T4	
Su	10	10	3	11	10	44
G	38	13	24	60	2	137
						181

Tabel 8

C	T1a	T1b	T2	T3	T4	
Su	4	15	3	10	3	35
G	2	2	7	15	0	26
						61

Deze analyse werd als volgt uitgevoerd. Voor het *locaal-recidief* zijn de percentages bekend, zowel in de verschillende T-stadia als in beide localisaties; zij zijn vermeld in de matrix van fig. 29. Indien men uitgaat van de hypothese, dat de aard van de behandeling op deze percentages geen invloed uitoefent, kan voor elk der drie behandelingsmodaliteiten het op grond van localisatie en T-stadium verwachte locaal recidief-percentage berekend worden. Als voorbeeld wordt de berekening voor behandelingsmodaliteit P uitvoerig weergegeven; hierbij wordt gebruik gemaakt van tabel 6 en de matrix van fig. 29. Voor de supraglottische tumoren (Su) vinden wij het verwachte aantal patiënten met een locaal recidief dan als volgt: $0,05 \times 8 + 0,04 \times 32 + 0,07 \times 8 + 0,11 \times 70 + 0,52 \times 8$. Dit zijn in totaal 14 patiënten. Daar het totaal aantal patiënten met supraglottische tumoren 126 bedraagt, is het verwachte percentage locaal recidief 11%. Voor de

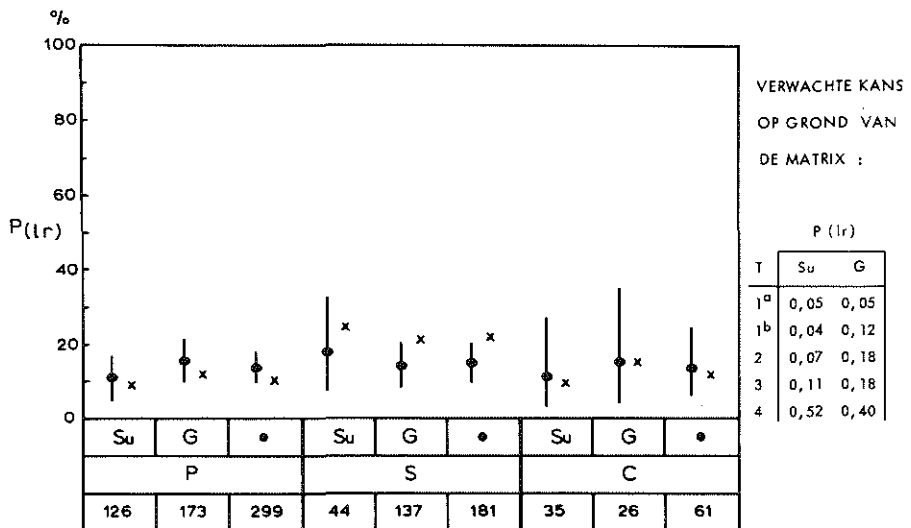


Fig. 29

Geobserveerde kans (x) en verwachte kans (ϕ met 95% B.G.) op locaal recidief – P (lr) – bij N0. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C) en supraglottisch (Su) en glottisch (G).

glottische tumoren (G) wordt het verwachte aantal patiënten met een lokaal recidief als volgt berekend: $0,05 \times 21 + 0,12 \times 10 + 0,18 \times 26 + 0,18 \times 113 + 0,40 \times 3$. Dit aantal is 28; op een totaal van 173 patiënten met glottische tumoren is dit 16%. Op deze wijze kan voor de drie behandelingsmodaliteiten en voor het totale aantal patiënten het verwachte percentage lokaal recidief berekend worden. Indien nu de bovengenoemde hypothese juist is, hetgeen zou betekenen, dat de aard van de behandeling *geen* invloed heeft op het percentage lokaal recidief, zouden deze berekende percentages gelijk moeten zijn aan de in werkelijkheid gevonden (geobserveerde) percentages. Het blijkt, dat er verschillen zijn. Deze verschillen worden duidelijk bij beschouwing van fig. 29, waarin de geobserveerde kansen op lokaal recidief en de op grond van de hypothese "de behandelingsmodaliteit heeft geen invloed" verwachte kansen staan afgebeeld. Bij behandelingsmodaliteit S is het geobserveerde percentage lokaal recidief significant hoger dan verwacht werd (22 resp. 15%). Wanneer het totaal aantal patiënten (181) wordt onderverdeeld naar localisatie (44 supraglottische en 137 glottische tumoren) worden deze verschillen ook reeds gevonden; zij zijn dan echter alleen bij de glottische tumoren significant. Geheel anders is het beeld bij de beide andere behandelingsmodaliteiten. Bij de groep P (primaire larynx-exstirpatie) liggen de waargenomen percentages iets beneden de verwachte; de verschillen zijn echter niet statistisch significant. Bij de gecombineerd behandelde patiënten (groep C) zijn de berekende en de waargenomen percentages vrijwel gelijk.

De hypothese blijkt derhalve onjuist en de conclusie moet luiden, dat de kans op het optreden van een lokaal recidief bij patiënten, die op het moment van de behandeling geen regionale metastasen hadden, afhankelijk is van de aard van de behandeling. De geobserveerde kans is namelijk bij groep S significant hoger dan berekend op grond van localisatie en T-stadium. Bij de groepen P en C is deze kans kleiner dan of gelijk aan de berekende kans; de gevonden verschillen zijn hier echter niet statistisch significant.

Nu is de behandelingsmodaliteit S, de secundaire larynxexstirpatie wegens een recidief na bestraling, geen vrije keuze van de behandelend arts, maar door het verloop van de ziekte bepaald. Men heeft eenvoudig na mislukking van een curatief bedoelde radiotherapeutische behandeling geen andere keuze dan operatie. De bevindingen, dat bij de patiënten zonder regionale metastasen, die een secundaire larynxexstirpatie ondergaan, de kans op het optreden van een lokaal recidief hoger is dan verwacht werd, zegt ons dus wel iets over de prognose, doch verandert ons beleid ten opzichte van deze patiënten niet. Dit kwam reeds ter sprake op blz. 27 van het hoofdstuk "Resultaten van de larynxexstirpatie".

Een vergelijking tussen de groepen P en C leert, dat in beide groepen de geobserveerde percentages lokale recidieven iets lager zijn dan verwacht werd, behalve bij de glottische tumoren in groep C. Over het geheel genomen zijn de resultaten in groep P iets beter dan in groep C, de verschillen zijn echter niet

statistisch significant, zodat het niet verantwoord lijkt op grond hiervan de primaire larynxexstirpatie te verkiezen boven de gecombineerde behandeling. Voor de *regionaire metastase* werd een soortgelijke analyse verricht. Het percentage regionaire metastasen tijdens de follow-up-periode — $P(rm/N0)$ — in de verschillende T-stadia is te vinden in de matrix van fig. 30, zowel voor supraglottische als glottische tumoren, alsmede in fig. 31. Uit de verdeling over de verschillende T-stadia is geen duidelijke conclusie te trekken. Wel is er een significant verschil, wanneer men let op de localisatie: bij de supraglottische tumoren 27% regionaire metastasen, bij de glottische 17% (berekend op grond van de matrix van fig. 30). Dit, gevoegd bij het feit, dat 20% van onze patiënten met supraglottische tumoren bij het begin van de behandeling reeds regionaire metastasen heeft, terwijl dit bij patiënten met glottische tumoren in onze serie in het geheel niet voorkomt, betekent dat regionaire metastasering bij supraglottische carcinomen veel frequenter is dan bij glottische carcinomen. Dit is geheel in overeenstemming met de literatuurgegevens. Hoewel patiënten met glottische tumoren op het moment van de behandeling nooit regionaire metastasen hebben, toont fig. 31 duidelijk aan, dat tijdens de follow-up-periode wel metastasen optreden, zelfs bij de kleinste tumoren (T1a) nog in 10%, gemiddeld over alle stadia in 17%. Men zou bij deze localisatie toch wel een correlatie met de

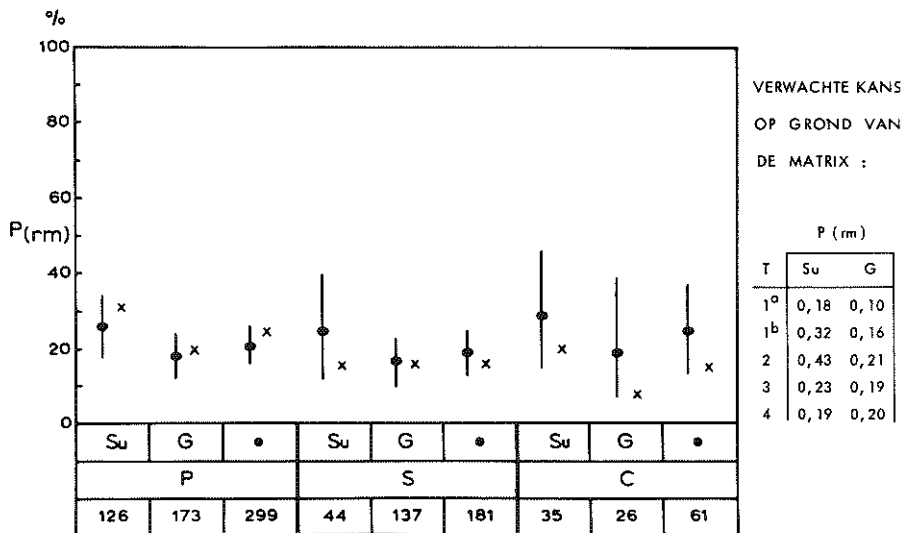


Fig. 30

Geobserveerde kans (x) en verwachte kans (• met 95% B.G.) op regionaire metast. — $P(rm)$ — bij N0. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C) en supraglottisch (Su) en glottisch (G).

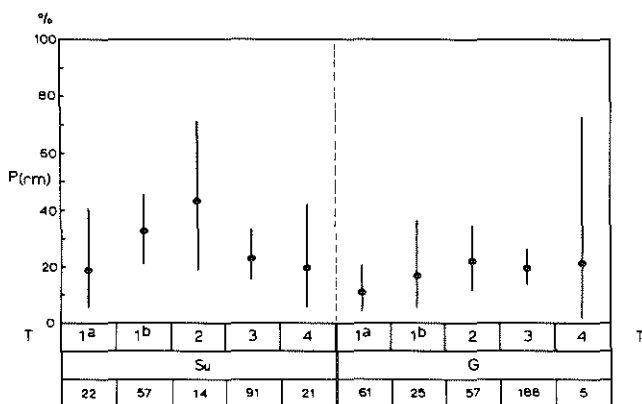


Fig. 31

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase — $P(rm)$ — bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en nieuwe stadiumindeling (T1a, 1b, 2, 3, 4).

T-stadia verwachten, in die zin, dat er een hoger percentage zou zijn in de stadia T2 t/m T4, omdat hier sprake is van uitbreiding buiten de regio, in casu het glottische gebied, naar de supra- of subglottische regionen, van waaruit regionale metastasering gemakkelijk optreedt. De percentages zijn weliswaar hoger, de verschillen zijn echter niet statistisch significant.

Het percentage regionale metastasen, optredend tijdens de follow-up-periode, is dus bekend (matrix van fig. 30). Via een analoge redenering als gevolgd bij het lokaal recidiefpercentage zal nu worden nagegaan of de aard er behandeling invloed heeft op het optreden van regionale metastasen. Ook nu weer luidt de hypothese: "Veronderstel, dat de aard van de behandeling geen invloed heeft op het percentage regionale metastasen". Met gebruikmaking van de tabellen 6, 7 en 8 kan het verwachte percentage regionale metastasen berekend worden. In fig. 30 staan de verwachte en de geobserveerde percentages naast elkaar afgebeeld voor de drie behandelingsmodaliteiten en per localisatie.

Het blijkt, dat nu de gecombineerde behandeling de beste resultaten geeft: zowel bij supraglottische als bij glottische carcinomen ligt het percentage regionale metastasen beduidend lager dan op grond van localisatie en T-classificatie berekend werd. Bezieet men deze beide localisaties tezamen, dan is het verschil zelfs statistisch significant (25% resp. 15%). Wanneer primaire operatie verricht werd, zijn de resultaten slechter dan berekend werd, bij secundaire larynxextirpatie was het percentage regionale metastasen iets lager dan (supraglottische tumoren) of gelijk aan (glottische tumoren) hetgeen berekend werd; statistisch significante verschillen worden echter niet gevonden. Op grond van de verschillen

tussen het verwachte en het geobserveerde percentage regionale metastasen kan geconcludeerd worden, dat de bovenstaande hypothese niet juist is en dat dus de kans op het optreden van een regionale metastase tijdens de follow-up-periode afhankelijk is van de aard van de behandeling. De geobserveerde kans is nl. bij de groep C significant lager dan berekend op grond van localisatie en T-stadium. Op grond van deze bevindingen blijkt een keus tussen primaire larynxexstirpatie of gecombineerde behandeling wel verantwoord; de laatste behandeling verdient dan de voorkeur.

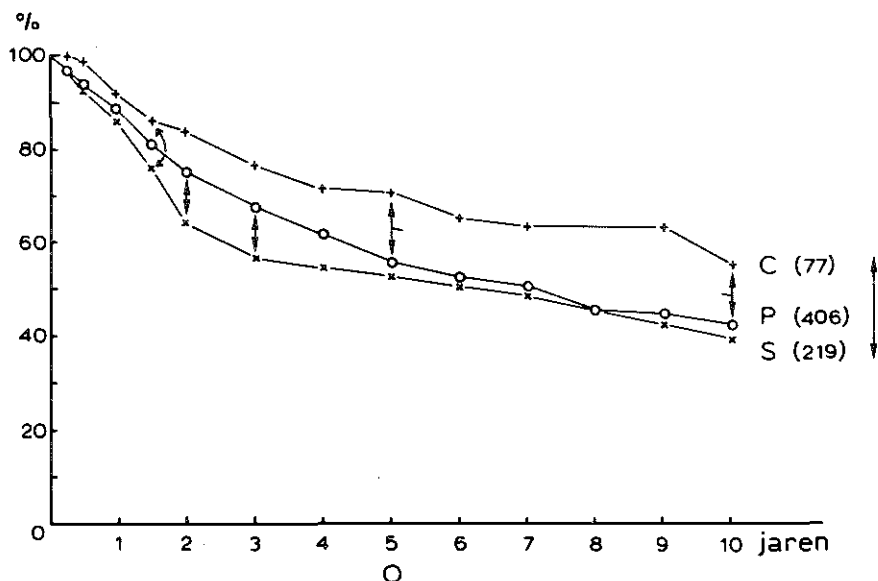


Fig. 32

Overlevingscurven van larynxpatiënten. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C).

Het lijkt echter gewenst aan de hand van de overlevingspercentages na te gaan, of er inderdaad een verschil is tussen deze twee behandelingsmodaliteiten. Uit figuur 32 blijkt, dat de overlevingspercentages in groep C inderdaad beter zijn dan in groep P; de verschillen zijn vanaf het vijfde jaar statistisch significant. Fig. 33 geeft dit nog eens op andere wijze weer. Links staan de geobserveerde vijf- en tienjaarsoverlevingspercentages voor de drie behandelingsmodaliteiten (P_0). Het rechter deel van de figuur (P_1) toont de vijf- en tienjaarsoverlevingen bij onze patiënten, gecorrigeerd voor de leeftijd. Voor de berekening moge verwezen worden naar blz. 22 (hoofdstuk "Resultaten van de larynxexstirpatie"). Uit de gunstiger overlevingspercentages in groep C volgt dus, dat de keus tussen

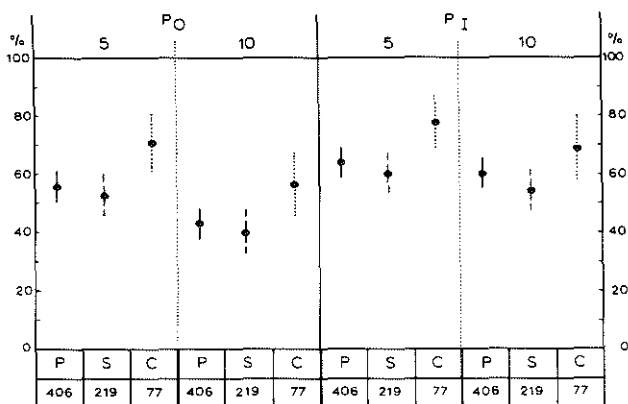


Fig. 33

De kans (met 95% B.G.) op een 5- en 10-jaarsoverleving – $P(O_5)$ en $P(O_{10})$ – en de kans op een normale 5- en 10-jaarsoverleving – $P(I_5)$ en $P(I_{10})$ –. Onderv.: behandelingsgroepen (P, S, C).

primaire larynxexstirpatie enerzijds en de gecombineerde radiotherapeutisch/chirurgische behandeling anderzijds terecht ten gunste van deze laatste geweest is. Uit fig. 34 en 35 blijkt verder, dat de overleving in de eerste plaats bepaald wordt door het al of niet optreden van een lokaal recidief; wanneer deze factor afwezig is, gaat het al dan niet optreden van een regionale metastase een rol spelen. De voorgaande beweringen zijn hiermee niet in tegenspraak. Het bleek immers, dat in groep P het lokaal recidiefpercentage wel iets lager was dan in groep C, doch dat de verschillen zeker niet statistisch significant waren, zodat

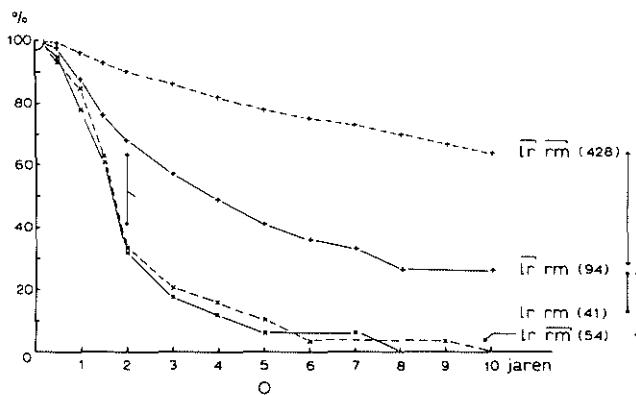


Fig. 34

Overlevingscurven van larynxpatiënten met N0. Onderv.: lokaal recidief (lr) en regionale metastase (rm).

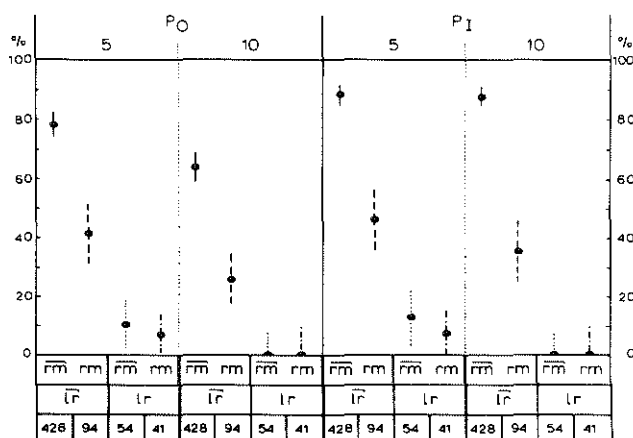


Fig. 35

De kans (met 95% B.G.) op een 5- en 10-jaarsoverleving – $P(O_5)$ en $P(O_{10})$ – en de kans op een normale 5- en 10-jaarsoverleving – $P(I_5)$ en $P(I_{10})$ – bij N0. Onderv.: lokaal recidief (lr) en regionale metastase (rm).

een keus tussen de twee behandelingsmodaliteiten op grond hiervan niet verantwoord leek. Bij beschouwing van de percentages regionale metastasen was er echter wel een statistisch significant verschil en wel ten gunste van de gecombineerde therapie; op grond hiervan bleek de keus wel mogelijk en wel ten gunste van de gecombineerde therapie. Bij beschouwing van de vijf- en tienjaarsoverlevingspercentages werd duidelijk, dat deze keus verantwoord was. Ook hier bleek dus, dat wanneer de factor lokaal recidief geen rol speelt, de overleving sterk beïnvloed wordt door het al dan niet optreden van een regionale metastase (fig. 35).

5. De behandeling van de regionale metastase, het lokale recidief en de afstands-metastase.

De behandeling van de regionale metastase

Uiteraard zijn over de behandeling van de regionale metastase de meeste gegevens bekend. Dit deel van het onderzoek zal dan ook wat uitvoeriger besproken worden. Bij deze bespreking worden de patiënten, die bij het eerste onderzoek (dus ook bij de eerste behandeling, in casu de larynxexstirpatie) reeds een regionale metastase hadden, onderscheiden van de patiënten, die tijdens de follow-up-periode een regionale metastase kregen ($N1$ en $N0 \wedge rm$). De drie meest voorkomende behandelingsmodaliteiten waren radiotherapie, chirurgie

(halskliertoilet) of een combinatie van deze beide. Bij negen patiënten werd geen behandeling toegepast, omdat zij incurabel geacht werden. Om dezelfde reden werden 3 patiënten uitsluitend met cytostatica behandeld. Deze 12 patiënten zijn bij de volgende bewerkingen niet meegerekend. Dit was eveneens het geval bij 5 patiënten, bij wie als enige behandeling exstirpatie van de metastatische klier plaatsvond. Van de 200 patiënten met een regionale metastase bleven dus 183 patiënten over voor verder onderzoek. Van deze groep ondergingen 6 patiënten een klierexstirpatie, gevolgd door volledige nabestraling; zij werden gerekend bij de groep radiotherapie. Bij deze groep werden eveneens geteld 2 patiënten, die behandeld werden met een combinatie van radiotherapie en cytostatica; 3 patiënten die een halskliertoilet ondergingen en werden nabehandeld met cytostatica, werden bij de chirurgisch behandelde groep gerekend.

In fig. 36 staat afgebeeld de verdeling van de drie behandelingsmodaliteiten in de groepen $N0 \wedge rm$ en $N1$ en in de gehele groep patiënten met een regionale metastase ($\bullet rm$). Tussen de groepen $N0 \wedge rm$ en $N1$ blijkt een significant verschil te bestaan. Dit wordt veroorzaakt door het vrijwel ontbreken van de behandelingsmodaliteit radiotherapie in de groep $N1$; bovendien is in deze groep zowel het percentage voor de chirurgische behandeling als dat voor de gecombineerde chirurgisch/radiotherapeutische behandeling significant hoger dan in de groep $N0 \wedge rm$. Deze bevinding wekt geen verwondering; wanneer bij een patiënt met een larynxcarcinoom met halskliermetastase(n) besloten wordt tot uitsluitend radiologische behandeling, vindt dit zijn oorzaak in het feit, dat òf de primaire

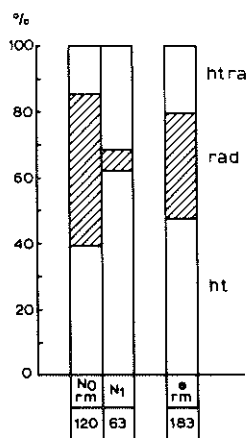


Fig. 36

Verdeling naar de behandelingsoort van de reg. metastase; ht (halskliertoilet), rad (radiotherapie), htra (halskliertoilet + radiotherapie). Onderv.: $N0 \wedge rm$ (reg. metastase tijdens follow-up-periode). $N1$ (reg. metastase bij de diagnose)

tumor en/of de metastase(n) inoperabel zijn. Deze patiënten komen in ons patiëntenbestand uiteraard niet voor, omdat dit uitsluitend bestaat uit patiënten, die een larynxexstirpatie ondergingen. Op grond van deze redenering is te verwachten, dat in de groep N1 de metastase nooit radiologisch behandeld zal worden. Toch is dit nog in 6% van de gevallen gebeurd. Dit betreft 4 patiënten; bij nadere analyse blijkt, dat bij 3 van hen tijdens de larynxexstirpatie een metastatische halsklier verwijderd werd, waarna de hals volledig werd nabestraald. De vierde patiënt was de enige, die voor zijn primaire tumor chirurgisch behandeld werd, doch voor de (op het moment van de operatie reeds aanwezige) halskliermetastase bestraald werd, een ongebruikelijke gang van zaken.

Uit fig. 36 blijkt verder, dat in de groep N0/1 in 46% der gevallen radiotherapie werd toegepast als behandeling van de na de operatie opgetreden regionale metastase. Daar algemeen aan chirurgische of gecombineerde chirurgisch/radiologische behandeling de voorkeur wordt gegeven, wekt dit hoge percentage bevreemding. Het betreft 55 patiënten. Bij nadere analyse bleek, dat bij 14 patiënten op het moment, dat de regionale metastase manifest werd, ook reeds een lokaal recidief aanwezig was. Dit is de reden geweest om deze patiënten niet te opereren, doch regionale metastase en lokaal recidief te bestralen. Bij 3 patiënten was tevens een afstandsmetastase aanwezig, terwijl 1 patiënt een primair longcarcinoom had. Verder werd 1x de voorgestelde operatie geweigerd, terwijl bij 1 patiënt de regionale metastase in het buitenland werd behandeld. Bij 3 patiënten werd een metastatische halsklier verwijderd, waarna volledig werd nabestraald. Bij de overige 32 patiënten was de regionale metastase op het moment, dat hij ontdekt werd, reeds inoperabel. Bovenstaande gegevens zijn nog eens samengevat in tabel 9.

Tabel 9

Reden voor radiologische behandeling van regionale metastasen, optredend na larynxexstirpatie	
Naast regionale metastase tevens lokaal recidief	14 patiënten
Naast regionale metastase tevens metastase op afstand	3 patiënten
Naast regionale metastase tevens primair longcarcinoom	1 patiënt
Weigering operatie	1 patiënt
Behandeling van regionale metastase in het buitenland	1 patiënt
Nabestraling na klierexstirpatie	3 patiënten
Regionale metastase inoperabel	32 patiënten
Totaal	55 patiënten

De belangrijkste reden voor radiologische behandeling van de tijdens de follow-up-periode optredende regionale metastase was derhalve inoperabiliteit en wel bij 32 van de 55 patiënten, dit is 58%. De inoperabiliteit is voor een groot deel het gevolg van een onvoldoende follow-up. Deze moet vooral voldoende frequent zijn, daar een eenmaal manifeste regionale metastase snel groeit. Wij bevelen daarom het volgende controle-schema aan, dat mede gebaseerd is op de gegevens uit fig. 16, waaruit blijkt dat binnen het eerste jaar na de operatie meer dan 60% van totale aantal regionale metastasen manifest geworden is en binnen de eerste twee jaar na de operatie meer dan 80%.

eerste halfjaar na de operatie	: 1x per maand
tweede halfjaar na de operatie	: 1x per 6 weken
tweede jaar na de operatie	: 1x per 2 maanden
derde jaar na de operatie	: 1x per 3 maanden
daarna tot 10 jaar na de operatie	: 1x per halfjaar

Het lijkt aantrekkelijk in dit schema enige differentiatie aan te brengen, afhankelijk van localisatie (glottisch/supraglottisch) en grootte van de tumor. Wij doen dit echter niet, omdat wij tegenwoordig slechts tot operatie overgaan bij grotere tumoren, waarvan meermalen de oorsprongslocalisatie niet is vast te stellen (zie hoofdstuk: "De resultaten van de larynxextirpatie").

Fig. 37 toont het percentage lokaal recidief, optredend na behandeling van de regionale metastase, afhankelijk van de behandelingsmodaliteit en onderscheiden in de groepen $N0 \wedge rm$ en $N1$. Het totaal aantal patiënten in de groep $N0 \wedge rm$ is thans 104, dus 16 minder dan in groep $N0 \wedge rm$ van fig. 36. Deze 16 patiënten hadden op het moment, dat de regionale metastase manifest werd, ook reeds een lokaal recidief, waardoor ze voor de bewerking van fig. 37 niet in aanmerking kwamen. Voor het totale aantal patiënten met een regionale metastase ($\bullet rm$) is het percentage lokaal recidief, optredend na de behandeling van de regionale metastase, niet afhankelijk van de aard van deze behandeling. Significante verschillen tussen de drie behandelingsmodaliteiten zijn er niet, het percentage lr schommelt om de 20%. Wanneer de groep $\bullet rm$ wordt onderverdeeld in $N0 \wedge rm$ en $N1$ komen wel significante verschillen aan het licht. In groep $N0 \wedge rm$ is het percentage lokaal recidief na halskliertoilet + radiotherapie significant hoger dan na uitsluitend chirurgie of bestraling. In de groep $N1$ is dit percentage na chirurgie + bestraling juist significant lager dan na uitsluitend chirurgie (vergelijking met de uitsluitend radiologisch behandelde patiënten levert geen significant verschil op; dit is gezien het geringe aantal patiënten — 4 — niet verwonderlijk). Vergelijking van dezelfde behandelingsmodaliteit in beide groepen levert alleen een significant verschil op voor de gecombineerde chirurgisch/radiologische behandeling: in de groep $N0 \wedge rm$ 39%, in de groep $N1$ 5%. Op het eerste gezicht lijkt dit significante verschil in percentages lokaal recidief tussen de groepen $N0 \wedge rm$ en $N1$ voor dezelfde behandelingsmodaliteit moeilijk te verklaren. Bij nadere analyse van beide groepen, resp. 18 en 20 patiënten

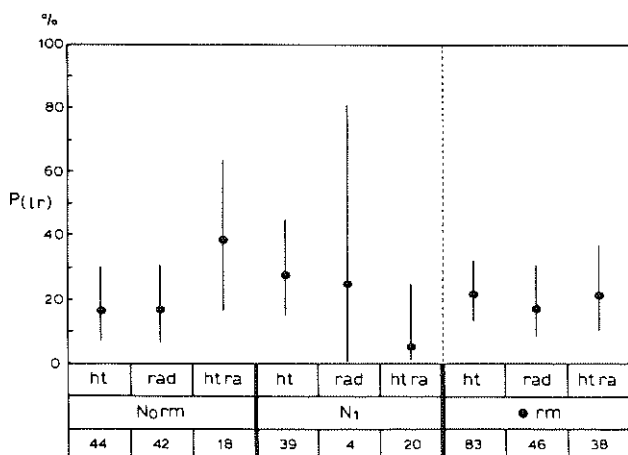


Fig. 37

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – $P(lr)$ – van patiënten met reg. metastase.

Onderv.: behandelingssoort van de reg. metastase; ht (halsklier-toilet), rad (radiotherapie), htra (ht + rad).

Aanwezigheid reg. metastase bij de operatie (N_1) en tijdens de follow-up-periode ($N_0 \wedge rm$).

bevattend, bleek, dat bij slechts 3 patiënten sprake was van een sandwich-bestraling, terwijl 2 patiënten een voorbestraling kregen. Alle andere patiënten werden nabestraald en vrijwel steeds op indicatie. Deze indicaties waren: irradicale operatie van de primaire tumor en/of het halsklierpreparaat, vele positieve klieren in het halsklierpreparaat en ook tumorgroei buiten het lymphklierkapsel. In bijna alle gevallen betrof het dus patiënten met een slechte prognose. Deze negatieve selectie kan het slechte resultaat van de gecombineerde behandeling in de groep $N_0 \wedge rm$ verklaren. Hoe is dan echter te verklaren, dat deze gecombineerde behandeling in de groep N_1 het beste resultaat heeft, daar in deze groep immers sprake is van dezelfde negatieve selectie? Wellicht speelt hierbij een rol het verschillend tijdstip waarop in beide groepen de regionale metastase manifest wordt. In de groep N_1 is dit op het moment van de behandeling, in de groep $N_0 \wedge rm$ is dit gemiddeld 13 maanden later (zie fig. 13). Dit houdt in, dat in de groep N_1 het eventueel reeds aanwezige lokale recidief meteen na de operatie wordt meebestraald, terwijl dit in de groep $N_0 \wedge rm$ gemiddeld 13 maanden later pas gebeurt. Door het uitstel van behandeling (i.c. bestraling) in de laatste groep is de kans, dat het macroscopisch nog niet waarneembare lokale recidief niet geneest, veel groter dan in de groep N_1 .

Fig. 38 toont, dat, wat betreft de kans op een afstandsmetastase na behandeling

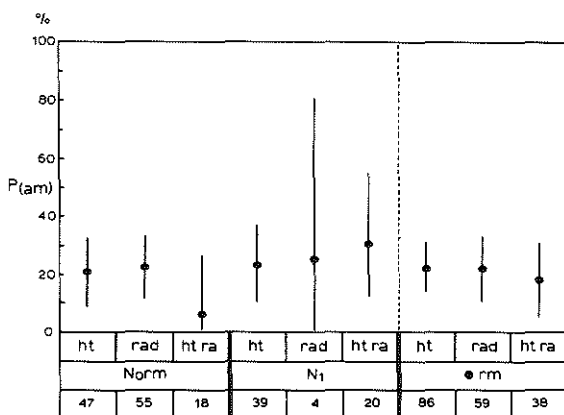


Fig. 38

De kans (met 95% B.G.) op afstandsmetastase – P (am) – van patiënten met reg. metastase.

Onderv.: behandelingsoort van de reg. metastase, ht (halskliertoliet), rad (radiotherapie), htra (ht + rad).

Aanwezigheid reg. metastase bij de operatie (N1) en tijdens de follow-up-periode (N0 rm).

van de regionale metastase, juist het omgekeerde het geval is. In de groep $N0 \wedge rm$ is de P(am) na gecombineerde behandeling – hetgeen dus betekent in de groep met negatieve selectie – juist significant lager dan in de groep N1, nl. resp. 6% en 30%. Ook hier schommelt het percentage voor de drie behandelingsmodaliteiten in de totale groep om de 20%. Een verklaring voor dit verschil in P(am) in beide groepen zou kunnen zijn het feit, dat de afstandsmetastase later optreedt dan het locale recidief (zie blz. 45 en fig. 15 en 17). In de groep met een hoog lokaal recidief percentage ($N0 \wedge rm$) zullen minder patiënten de tijd krijgen om een afstandsmetastase te ontwikkelen dan in de groep met een laag lokaal recidief percentage. Deze redenering verklaart het verschil in P(am) tussen de groepen $N0 \wedge rm$ en N1 na gecombineerde behandeling (fig. 38) als een gevolg van de situatie geschetst in fig. 37.

De overlevingscurven na het optreden van een regionale metastase als afhankelijke van de behandelingsoort tonen aan, dat de resultaten na halskliertoliet het best zijn en significant beter dan na de beide andere behandelingsmodaliteiten (fig. 39 t/m 41). De slechtere resultaten na radiotherapie en na gecombineerde chirurgisch/radiologische behandeling zijn voor een deel te verklaren door de negatieve selectie. Wij menen, dat chirurgische behandeling de therapie der keuze is voor halskliermetastasen, dit zowel op grond van ons onderzoek als naar aanleiding van de literatuurgegevens (o.a. Mac Comb en Fletcher, 1967). Het aantal patiënten in de groepen radiotherapie en chirurgie + radiotherapie dient

dan ook zo klein mogelijk gehouden te worden. In de groep radiotherapie kan dit bereikt worden door een zorgvuldige post-operatieve controle, zoals eerder beschreven werd. Het grootste deel van deze groep werd immers gevormd door patiënten met reeds inoperabele halskliermetastasen. In de groep chirurgie + radiotherapie dient het streven gericht te zijn op het voorkòmen van de indicaties tot nabestraling, zoals genoemd op blz. 70. Het lijkt waarschijnlijk, dat dit te bereiken is door de nabestraling te vervangen door voorbestraling. In de literatuur zijn mededelingen verschenen, waarin het gunstige effect van deze combinatietherapie wordt aangetoond. Overtuigend zijn de artikelen van Henschke e.a. (1966) en van Strong e.a. (1966): in een groep patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied werden de patiënten, die op een oneven dag geboren waren, voorbestraald (4×500 rad), terwijl zij, die op een even dag geboren waren als controle dienden. Alle patiënten ondergingen een halskliertoilet, zo nodig gecombineerd met operatie van de primaire tumor. Het percentage regionale recidieven was in de voorbestraalde groep significant lager. Op grond van deze en andere mededelingen zijn wij eveneens overgegaan tot voorbestraling bij patiënten, die een halskliertoilet moeten ondergaan. De dosering

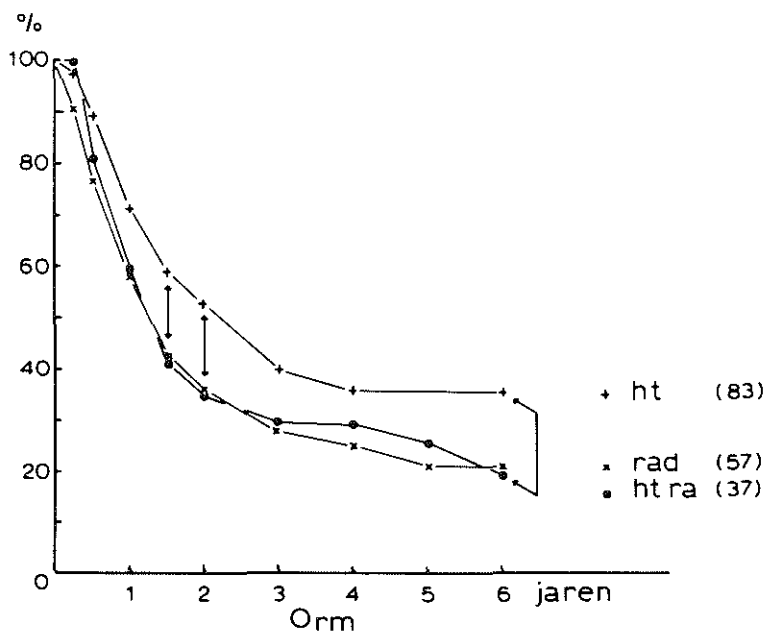


Fig. 39

Overlevingskansen na het optreden van reg. metastase - O_{rm} —.
Onderv.: behandelingsoort van de reg. metastase, ht (halskliertoilet), rad (radiotherapie), htra (ht + rad).

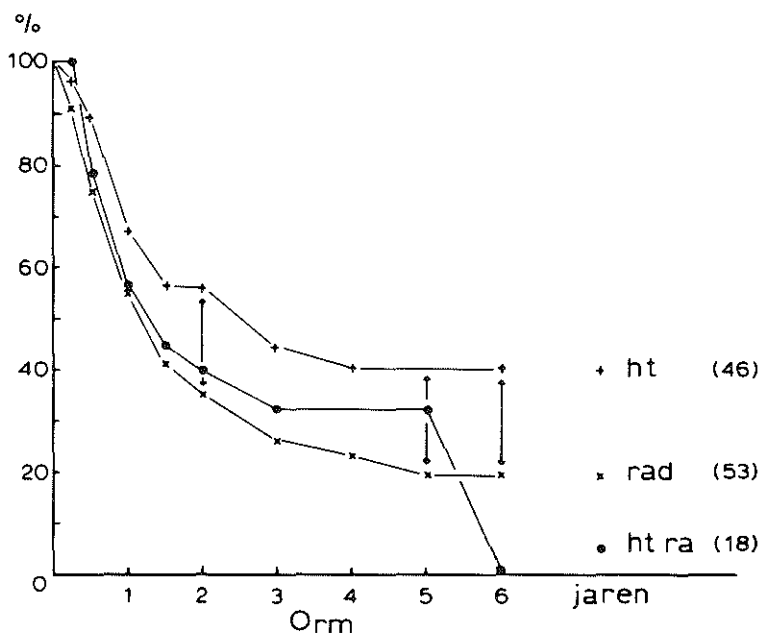


Fig. 40

Overlevingskansen na het optreden van reg. metastase tijdens de follow-up ($N0 \wedge rm$) - O_{rm} - Onderv.: behandelingsoort van de reg. metastase; ht (halskliertoilet), rad (radiotherapie), htra (ht + rad).

bedraagt 4000 rad in 4 weken, zoals beschreven werd in het hoofdstuk "Resultaten van de larynxexstirpatie". Ook met deze methode is de ervaring nog te gering voor een definitief oordeel; de voorlopige resultaten lijken echter gunstig.

Fig. 42 toont de kans op een normale vijfjaarsoverleving bij patiënten zonder en met een regionale metastase (\overline{rm} en rm). Het optreden van een regionale metastase doet deze kans dalen van 80% tot 34%. Hierbij is het niet van belang, of de regionale metastase optreedt tijdens de follow-up-periode ($N0 \wedge rm$) of bij operatie reeds aanwezig is ($N1$); de percentages zijn vrijwel gelijk, resp. 34% en 33%.

Fig. 43 tenslotte toont de overlevingscurven na het optreden van regionale metastase, lokaal recidief en metastase op afstand. Na drie jaar is nog 30% van de patiënten, die een regionale metastase kregen, in leven; na 10 jaar is dit nog 22% (niet afgebeeld in de figuur). Uit deze figuur blijkt tevens, dat de overleving drie jaar na het optreden van een lokaal recidief of een afstandsmetastase vrijwel nihil is.

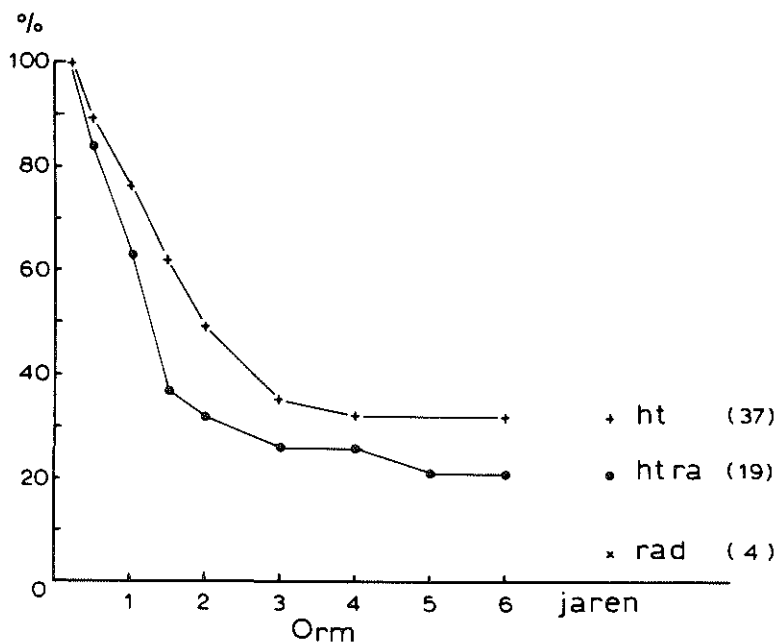


Fig. 41

Overlevingskansen na het optreden van reg. metastase bij de diagnose (N1) — O_{rm} —. Onderv.: behandelingsoort van de reg. metastase; ht (halskliertoilet), rad (radiotherapie), htra (ht + rad).

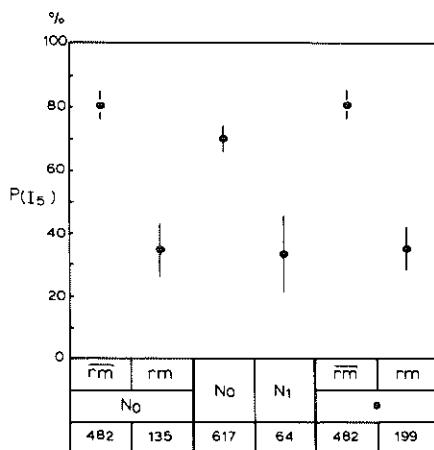


Fig. 42

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaarsoverleving — $P(I_5)$ —. Onderv.: noduli (N_0) en regionale metastase (rm).

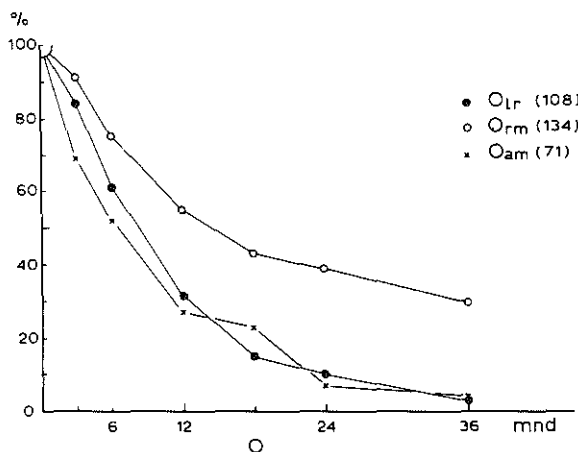


Fig. 43

Overlevingscurven na het optreden van lokaal recidief — O_{1r} —, regionale metastase — O_{rm} — en afstandsmetastase — O_{am} —.

De behandeling van het locale recidief

Het locale recidief wordt overwegend radiologisch behandeld; in een minderheid van de gevallen werd chirurgie of een combinatie van bestraling en operatie toegepast. Verder werd een aantal patiënten in het geheel niet behandeld. De aantallen patiënten per behandelingsmodaliteit staan vermeld in fig. 44. In deze figuur ontbreekt een kleine groep van zes patiënten, die op nog andere wijze behandeld werden, bijv. met cytostatica, diathermie of een combinatie hiervan. Fig. 44 toont, dat de gemiddelde overleving na het optreden van het locale recidief kort is, welke behandeling ook wordt toegepast; tussen de verschillende behandelingsmodaliteiten zijn geen significante verschillen. Alleen wanneer geen behandeling wordt toegepast, is de gemiddelde overleving significant korter, nl. gemiddeld 4 maanden. Uit fig. 45 blijkt, dat de gemiddelde overlevingsduur niet afhankelijk is van de localisatie van het locale recidief. In deze figuur wordt met simultaan-localisaties bedoeld: meer dan 1 lokaal recidief tegelijkertijd in verschillende localisaties.

Fig. 46 toont de kans op een normale vijfjaarsoverleving na larynxexstirpatie voor patiënten, die tijdens de follow-up-periode al dan niet een lokaal recidief krijgen. De kans is in de totale groep (N0 ∨ N1) slechts 4% wanneer een lokaal recidief optreedt, tegenover 77% wanneer dit niet het geval is. Als het locale recidief eenmaal opgetreden is, voert dit vrijwel steeds binnen drie jaar tot de dood (fig. 43). Dit houdt in, dat de behandeling van het locale recidief steeds palliatief geweest is. Dit is in overeenstemming met de meeste gegevens uit de literatuur.

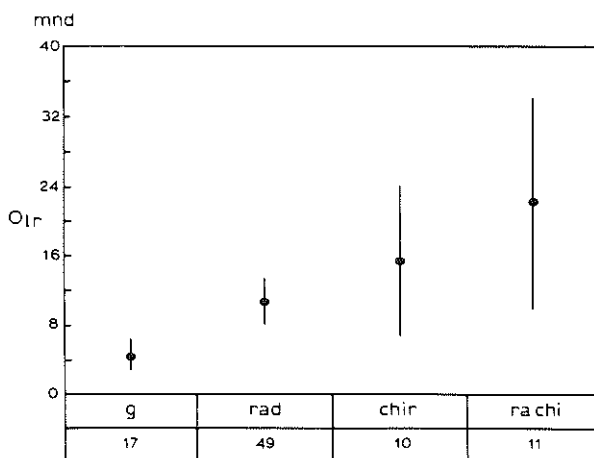


Fig. 44

Gemiddelde overleving (met 95% B.G.) in maanden na het optreden van lokaal recidief – O_{lr} – van patiënten met N0. Onderv.: behandelingssoort van het lokaal recidief, g (geen therapie), rad (radiotherapie), chir (chirurgie), rachi (rad + chir).

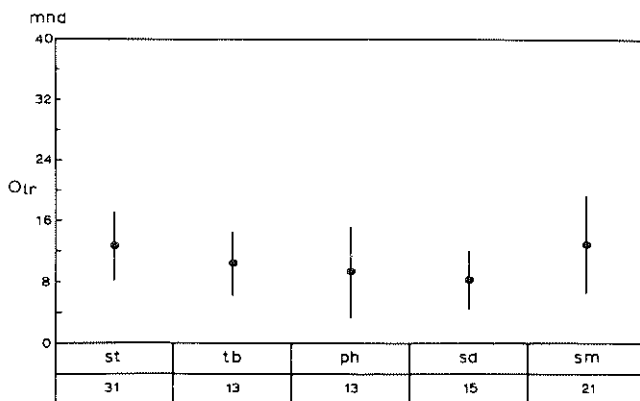


Fig. 45

Gemiddelde overleving (met 95% B.G.) in maanden na het optreden van lokaal recidief – O_{lr} – van patiënten met N0. Onderv.: loc. van het lokaal recidief, st (stoma), tb (tongbasis), ph (pharynxwand), sd (slokdarm), sm (simultaan localisaties).

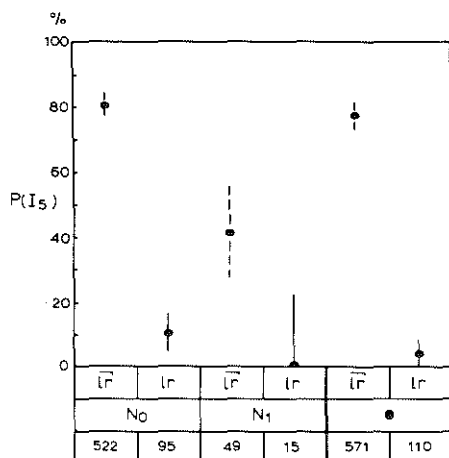


Fig. 46

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaarsoverleving — $P(I_5)$ —. Onderv.: noduli (N01) en lokaal recidief (lr).

Betreffende het stomarecidief zijn de literatuurgegevens iets minder somber. Het is overigens niet zeker of het hier in alle gevallen een echt lokaal recidief betreft. Wanneer bij microscopisch onderzoek van de verwijderde larynx in het distale resectievlak (in de trachea derhalve) tumor gevonden wordt, is dit uiteraard wel het geval; het recidief is dan het gevolg van een irradicale operatie. Het stomarecidief kan echter ook ontstaan uit paratracheale lymphklieren (Harrison, 1970), zodat in dat geval eigenlijk sprake is van lymfogene metastasering. Verder is het zeer waarschijnlijk, dat een voor de larynxexstirpatie verrichte tracheotomie een oorzakelijke factor is (Keim e.a., 1965). Implantatie van tumorcellen in het trachea-resectievlak kan een rol spelen. Tot nu toe is nooit op overtuigende wijze aangetoond, dat een endotracheale intubatie tijdens de operatie — waardoor tumorcellen versleept kunnen worden — het ontstaan van een stomarecidief bevordert (Glaninger, 1959; Flach en Baerthold, 1965; de Jong, 1969). De behandeling van het stomarecidief met behulp van bestraling en/of cytostatica heeft zeer slechte resultaten. Keim (1965) meldt op 17 bestraalde patiënten een locale genezing, Bauer (1962) beschrijft 6 patiënten, die allen overleden, Modlin en Ogura (1969) bereikten evenmin een lange overlevingsduur met deze behandelingsmodaliteiten. Stell en van den Broek (1971) bereikten met chirurgische behandeling betere resultaten. Bij deze ingreep wordt het manubrium sterni verticaal gespleten, waarna de helft ervan verwijderd wordt, samen met het mediale eind van de clavicula en van het eerste ribkraakbeen, meestal aan de linker zijde. De toegang tot het bovenste mediastinum is dan zodanig, dat een

flink stuk trachea — "about one to one and a half inches" — gerececeerd kan worden. Van de drie geopereerde patiënten overleed er 1 postoperatief aan een bloeding; de beide andere patiënten waren in goede toestand, 6 maanden resp. 3 jaar na de operatie. Stell gebruikt deze techniek ook voor behandeling van tracheacarcinomen (Stell e.a., 1970).

De behandeling van de afstandsmetastase

De behandeling van de afstandsmetastase is uitsluitend palliatief. Hierdoor kan verklaard worden, dat meer dan de helft van de patiënten niet werd behandeld, nl. 60% (fig. 47). 28% van de patiënten werd bestraald, 8% kreeg cytostatica, terwijl bij 4% operatieve behandeling werd toegepast. De afstandsmetastase was meestal in de long(en) gelocaliseerd. Niet bij alle patiënten was met zekerheid uit te maken of het in deze gevallen inderdaad een longmetastase betrof dan wel een tweede primaire tumor. Het is immers bekend, dat bij patiënten met een larynxcarcinoom in een significant hoger percentage een primair longcarcinoom optreedt dan bij gezonden (Thomson en Schaff, 1956; Epstein e.a., 1960; Cahan e.a., 1962; O'Brien e.a., 1971). Bij onze groep patiënten met longmetastasen kon bij 13 van de 39 patiënten niet met volledige zekerheid het onderscheid tussen longmetastase en primair longcarcinoom gemaakt worden. In de restgroep kwamen afstandsmetastasen voor, gelocaliseerd in hersenen, wervels, lever en huid.

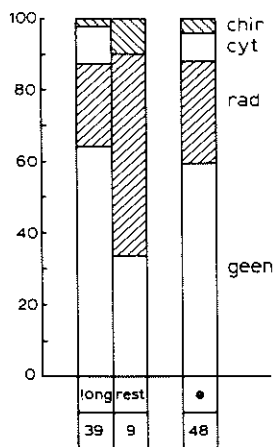


Fig. 47

Verdeling van de behandelingssoorten (geen, rad, cyt, chir) over de localisatie van de afstandsmetastase (long, rest).

Uit fig. 48 blijkt, dat de overleving na het manifest worden van de afstandsmetastase kort is; bij een localisatie buiten de longen is de gemiddelde overlevingsduur significant korter. Het maakt wat betreft overleving weinig uit, of behandeling al dan niet plaatsvindt. Ook de aard van de behandeling heeft nauwelijks invloed; alleen is de gemiddelde overleving bij de met cytostatica behandelde patiënten significant korter dan bij de niet behandelde of bestraalde patiënten.

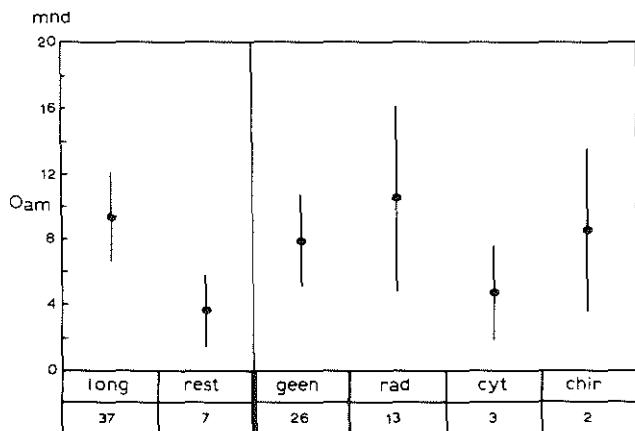


Fig. 48

Gemiddelde overleving (met 95% B.G.) na het optreden van afstandsmetastase — O_{am} —. Onderv.: loc. van de afstandsmetastase (long, rest) en behandelingssoort (geen, rad, cyt, chir).

Fig. 49 toont de kans op een normale vijfjaarsoverleving na larynxexstirpatie voor patiënten, die tijdens de follow-up-periode al dan niet een afstandmetastase krijgen. Deze kans is in de totale groep ($N0 \vee N1$) 19% wanneer een afstandsmetastase optreedt, tegenover 72% wanneer dit niet het geval is. Dit percentage, 19, lijkt aan de hoge kant, daar immers bekend is, dat de afstandsmetastase, eenmaal manifest geworden, binnen drie jaar tot de dood leidt (fig. 43). Dit is te verklaren, doordat de afstandsmetastase veel later na de operatie manifest wordt dan het locale recidief en de regionale metastase (fig. 15 t/m 17). Hierdoor is de $P(I_5)$ voor patiënten met een afstandsmetastase beter dan voor patiënten met een lokaal recidief; deze wordt immers vanaf de operatiedatum berekend. De $P(I_{10})$ — de kans op een normale tienjaarsoverleving — is echter voor beide groepen patiënten 0%.

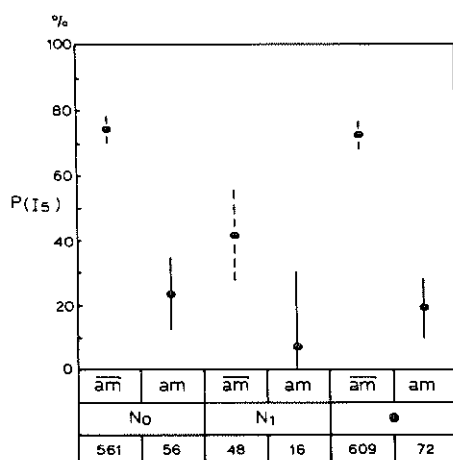


Fig. 49

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaarsoverleving — P (I₅) —. Onderv.: noduli (N01) en afstandsmetastase (am).

Samenvatting

Het blijkt, dat in ons patiëntenbestand het grootste deel van de *regionaire metastasen* eerst na de larynxexstirpatie manifest wordt. Dit wekt geen verbazing, daar in Nederland het prophylactische halskliertoilet niet verricht wordt. De behandelingsresultaten van de regionaire metastase, die tijdens de follow-up-periode manifest wordt, zijn echter matig. Dit is voor een deel te wijten aan een onvoldoende controle; wanneer deze frequenter zal plaatsvinden, valt verbetering van de resultaten te verwachten. Een verdere verbetering kan bereikt worden door selectie van de patiënten, die een verhoogde kans op regionaire metastasering hebben. Dit blijken in ons patiëntenbestand de patiënten met supraglottische tumoren te zijn; dit is in overeenstemming met de literatuurgegevens. In het tweede deel van dit proefschrift worden gegevens besproken, die een verdere verfijning van deze selectie mogelijk maken. Deze patiënten komen in aanmerking voor een prophylactische behandeling van het regionaire kliergebied, hetzij radiologisch, hetzij chirurgisch. Een derde mogelijkheid tot verlaging van het percentage regionaire metastasen tijdens de follow-up-periode biedt de gecombineerde radiologisch/chirurgische behandeling van de primaire tumor. Wanneer na de operatie een regionaire metastase manifest wordt, verdient chirurgische behandeling in de vorm van een halskliertoilet de voorkeur. Op grond van literatuurgegevens lijkt het gewenst deze ingreep te combineren met een voorbestraling.

Bij het optreden van het *locale recidief* blijkt niet de localisatie, doch de uitbreiding van het tumorproces, ingedeeld naar de T-stadia, de belangrijkste factor te zijn. Merkwaardigerwijs kon in ons patiëntenbestand geen invloed van de primaire behandelingsmodaliteit op het percentage lokaal recidief aangetoond worden; het maakte althans geen verschil of de operatie al dan niet met radiotherapie gecombineerd werd. Wel was het percentage significant hoger in de groep secundair geopereerde patiënten. Zoals in hoofdstuk III reeds beschreven werd, betreft dit echter een geselecteerde groep patiënten met tumoren, die mogelijk een ander biologisch gedrag hebben.

De behandeling van het locale recidief bestond voor het grootste deel uit radiotherapie, voor een kleiner deel uit chirurgie of een combinatie van radiotherapie en chirurgie. Het bleek in ons patiëntenbestand uitsluitend een palliatieve behandeling te zijn geweest; alle patiënten overleden. Volgens literatuurgegevens kan ingrijpende chirurgische behandeling bij het stomarecidief tot verbetering van de resultaten leiden.

Het percentage *afstandsmetastasen* bleek in ons patiëntenbestand verhoogd, wanneer er tevens een regionale metastase aanwezig was; het locale recidief had op dit percentage geen invloed. Evenmin was er een invloed van tumoruitbreiding of -localisatie en van de primaire behandeling. Voor zover behandeling plaats vond, was deze uitsluitend palliatief; alle patiënten overleden.

HOOFDSTUK VI

DE BETROUWBAARHEID VAN DE KLINISCHE WAARNEMING

In het voorgaande hoofdstuk werden de factoren, die het uiteindelijke resultaat van de carcinoombehandeling bepalen, nl. de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase, geanalyseerd. De indicatiestelling voor de behandeling is gebaseerd op het tevoren verrichte klinische onderzoek. Dit onderzoek dient zo betrouwbaar mogelijk te zijn. Bij deze studie deed de mogelijkheid zich voor de ware uitbreiding van de tumor vast te stellen, daar immers steeds de larynx verwijderd werd, hetgeen pathologisch-anatomisch onderzoek mogelijk maakte. Hierdoor kan de klinische indeling vergeleken worden met de pathologisch-anatomische bevindingen, waardoor eventuele tekortkomingen van het klinische onderzoek aan het licht komen. Helaas was dit niet voor alle patiënten mogelijk, daar van één centrum in het geheel geen P.A. verslagen beschikbaar waren, terwijl in een ander centrum deze slechts van een deel der patiënten bekend waren. Hierdoor bleven voor dit deel van het onderzoek van het totaal van 708 patiënten 509 patiënten beschikbaar. Uiteraard zijn slechts die patiënten in het onderzoek opgenomen bij wie bij het pathologisch-anatomisch onderzoek werd genoteerd over welke "sites" de tumor zich uitbreidde. Deze gegevens werden verkregen uit de verslagen van de patholoog-anatoom, zoals ze in de patiëntendossiers voorkwamen. Het betreft dus routine-verslagen, waarin niet gemikt werd op een exacte beschrijving van de precieze uitbreiding van het carcinoom, zoals bijv. wel gebeurt bij het onderzoek van de gehele larynx met behulp van seriecoupes (o.a. Tucker, 1961). Dit betekent, dat onze bevindingen met enige reserve bekeken moeten worden; de routine P.A.-verslagen waren echter de meest objectieve gegevens betreffende tumoruitbreiding, die ons ter beschikking stonden.

Zoals eerder beschreven, is het gehele patiëntenbestand ingedeeld volgens de T.N.M.-classificatie, aanvankelijk volgens de versie van de U.I.C.C. van 1962; later vond herclassificatie plaats volgens de versie van het A.J.C. van 1972.

Hierbij is bovendien genoteerd over welke "sites" de tumor zich uitbreidde; uiteraard is dit een klinische classificatie, gebaseerd op indirecte en directe laryngoscopie, palpatie van de hals en röntgenonderzoek. Wat betreft dit laatste dient opgemerkt te worden, dat slechts in een deel der gevallen een volledig röntgenonderzoek verricht werd, dat wil zeggen inclusief larynxplanigram en/of laryngogram. Zelfs wanneer dit laatste onderzoek verricht wordt, kan men toch nog voor verrassingen komen te staan en blijkt bij operatie, dat het tumorproces groter is dan na klinisch onderzoek gedacht werd; uiteraard geldt dit à fortiori wanneer het röntgenonderzoek niet volledig is geweest.

In tabel 10 zijn tegenover elkaar uitgezet de bevindingen bij klinisch onderzoek (1a, 1b, 2, 4, ?, n, v en ⊙) en de bevindingen bij pathologisch-anatomisch onderzoek ((1a), (1b), (2), (4), (?)) en wel voor het totale materiaal.

Tabel 10

KL PA	1a			1b			2			4	?	
	n	v	⊙	n	v	⊙	n	v	⊙			
(1a)	37	26	26						1		1	91
(1b)	4			23	26	46					21	120
(2)	2	0	2		4	13	8	44	119		17	209
(4)	3			4	10	21	1	6	42	41	14	142
(?)	13	2	1	14	12	24	6	20	30	5	19	146
	59	28	29	41	52	104	15	70	192			
	116			197			277			46	72	708

De symbolen 1a, 1b, 2 en 4 zijn afkomstig uit de T.N.M.-classificatie van het A.J.C. 1972 en geven dus de uitbreiding van het tumorproces aan. Het symbool 3 ontbreekt; de T3-tumoren uit bovengenoemde classificatie vormen immers een qua uitbreiding heterogene groep met als enig gemeenschappelijk kenmerk de onbeweeglijkheid; zo worden zowel een T1a en een T1b-tumor, die tot de fixatie geleid hebben, tot een T3-tumor, als ook een T2-tumor met fixatie. Het werd derhalve juist geacht, zowel de uitbreiding als de mobiliteit apart te onderscheiden; voor de uitbreiding werden de symbolen 1a, 1b, 2 en 4 gebruikt, voor de mobiliteit n (= normale beweeglijkheid), v (= verminderde beweeglijkheid) en ⊙ (= opgeheven beweeglijkheid). Onder ⊙ zijn dus de T3-tumoren met verschillende uitbreiding gerangschikt. Een cirkel rondom een symbool (1a, etc.) betekent, dat de betreffende uitbreiding is vastgesteld bij pathologisch-anato-

misch onderzoek.

In de hokjes omgeven door een stippellijn klopt de klinische indeling met die volgens het pathologisch-anatomisch onderzoek. Van 199 patiënten zijn onvoldoende klinische en/of pathologisch-anatomische gegevens bekend. Deze patiënten zijn dusdanig over de verschillende categorieën verdeeld, dat zij zonder bezwaar aan de verzameling onttrokken kunnen worden. Zo ontstaat tabel 11.

Tabel 11

KL PA	1 ^a			1 ^b			2			4	
	n	v	o	n	v	o	n	v	o		
1 ^a	37	26	26				1				90
1 ^b	4			23	26	46					99
2	2	2		4		13	8	44	119		192
4	3			4	10	21	1	6	42	41	128
	46	26	28	27	40	80	9	50	162		
	100			147			221			41	509

Tabel 12

S _u											
KL PA	1 ^a			1 ^b			2			4	
	n	v	o	n	v	o	n	v	o		
① ^a	11	2	2								15
① ^b	1			19	17	38					75
②			1	2		9	2	7	18		39
④	3			4	8	16	1		8	32	72
	15	2	3	23	27	63	2	8	26		
	20			113			36				201

Tabel 13

KL \ PA		G												4	
		1 ^a			1 ^b			2							
		n	v	o	n	v	o	n	v	o					
1 ^a		26	24	24				1							
1 ^b		3			4	9	8								
2		2	1		2		4	5	34	90					
4					2		4	1	3	27	5				
		31	24	25	4	13	16	6	37	118					
		80				33	161			5	279				

De tabellen 12 en 13 geven weer hoe tabel 11 werd samengesteld: onderverdeling per localisatie, Su: supraglottisch, G: glottisch en een restgroep. Deze restgroep – niet afgebeeld – bestaat uit grotere tumoren, waarvan de regio van oorsprong niet kon worden vastgesteld.

Uit tabel 11 blijkt, dat van deze 509 patiënten in 396 gevallen de patholoog-anatoom bij onderzoek van het operatiepreparaat dezelfde uitbreiding van het tumorproces vond als de klinicus bij zijn pre-operatief onderzoek. In tabel 14 wordt dit nog eens apart weergegeven voor de verschillende uitbreidingen (1a, 1b, 2 en 4).

Tabel 14

PA		KI		
		1a	1 ^a	
1 ^a		89	1	90
1 ^a		11	408	419
		100	409	519

PA		KI		
		1b	1 ^b	
1 ^b		95	4	99
1 ^b		52	358	410
		147	362	509

PA		KI		
		2	2	
2		171	21	192
2		50	267	317
		221	288	509

PA		KI		
		4	4	
4		41	87	128
4		0	381	381
		41	468	509

Wanneer deze tabellen vertikaal gelezen worden, geven ze aan de kans, dat het klinische oordeel omtrent intra- en extralaryngeale uitbreiding bevestigd wordt door het pathologisch-anatomisch onderzoek, symbolisch voor te stellen door: $P(PA\ i/CI\ i)$. Hierbij is i een symbool voor uitbreiding (1a, 1b, 2 of 4). Korter geformuleerd: $P(bc) =$ kans op bevestiging van het clinisch oordeel (door de patholoog-anatoom). Dit kan beschouwd worden als de betrouwbaarheidscoëfficiënt van het klinische oordeel omtrent uitbreidheid.

Wij vinden dan voor de verschillende uitbreidingen:

$$P(PA\ 1a/CI\ 1a) = P(bc)\ 1a = \frac{89}{100} = 0,89$$

$$P(PA\ 1b/CI\ 1b) = P(bc)\ 1b = \frac{95}{147} = 0,65$$

$$P(PA\ 2\ /CI\ 2\) = P(bc)\ 2\ = \frac{171}{221} = 0,77$$

$$P(PA\ 4\ /CI\ 4\) = P(bc)\ 4\ = \frac{41}{41} = 1,00$$

In woorden uitgedrukt: voor de uitbreiding 1a wordt de klinische beoordeling in 89% der gevallen bevestigd door pathologisch-anatomisch onderzoek, voor de uitbreiding 1b in 65%, voor de uitbreiding 2 in 77% en voor de uitbreiding 4 in 100% der gevallen.

Op dezelfde wijze vinden wij:

$$P(PA\ \bar{1}a/CI\ \bar{1}a) = P(bc)\ \bar{1}a = \frac{408}{409} = 1,00$$

$$P(PA\ \bar{1}b/CI\ \bar{1}b) = P(bc)\ \bar{1}b = \frac{358}{362} = 0,99$$

$$P(PA\ \bar{2}\ /CI\ \bar{2}\) = P(bc)\ \bar{2}\ = \frac{267}{288} = 0,93$$

$$P(PA\ \bar{4}\ /CI\ \bar{4}\) = P(bc)\ \bar{4}\ = \frac{381}{468} = 0,81$$

In woorden uitgedrukt: indien de klinicus meende, dat een tumor qua uitbreiding *niet* behoorde tot één der vier groepen, werd dit oordeel in een hoog percentage door de patholoog-anatoom bevestigd (1a: 100%, 1b: 99%, 2: 93%, 4: 81%). Uiteraard betekende deze overeenstemming in negatief oordeel niet steeds, dat er ook overeenstemming bestond in positief oordeel; wanneer bijvoorbeeld klinicus en patholoog-anatoom beiden meenden, dat een tumor niet de uitbreiding 2 had ($\bar{2}$) kon het oordeel van de klinicus luiden: 1b en dat van de patholoog-anatoom: 4.

Daar het in de praktijk steeds zo is, dat eerst de klinicus indeelt en vervolgens de patholoog-anatoom zijn beoordeling geeft, hebben wij slechts te maken met de situaties $P(PA\ i/CI\ i)$ of $P(PA\ \bar{i}/CI\ \bar{i})$ of, in woorden, met situaties, waarin het klinisch oordeel omtrent de uitbreiding al dan niet bevestigd wordt door het pathologisch-anatomisch onderzoek; deze situaties zijn steeds genoteerd in de eerste verticale kolommen van tabel 14. Over het totaal van 509 patiënten was de $P(bc)$, d.w.z. de gemiddelde betrouwbaarheid van de klinische diagnose 78%

(niet afgebeeld). In fig. 50 staat afgebeeld de P (bc) voor supraglottische en glottische tumoren, ingedeeld naar uitbreiding. Opvallend is steeds het lage percentage bij 1b-tumoren (bij Su: 65%, bij G: 64%, in totaal 65%). Wanneer alleen op de mobiliteit gelet wordt, is er een duidelijke tendens waarneembaar

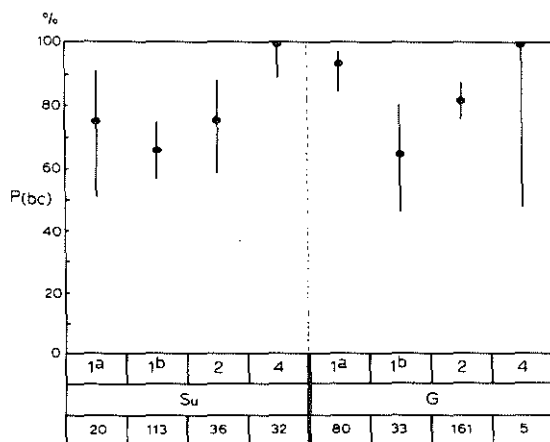


Fig. 50

De betrouwbaarheid (met 95% B.G.) van de klinische diagnose – P (bc) – omtrent uitbreidheid (1a, 1b, 2, 4) Onderv.: supra-glottisch (Su) en glottisch (G).

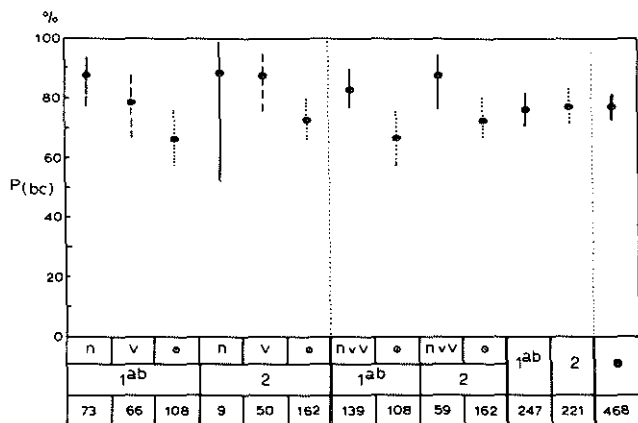


Fig. 51

De betrouwbaarheid (met 95% B.G.) van de klinische diagnose – P (bc) – omtrent uitbreidheid (1ab, 2) als functie van de klinische mobiliteit (n, v, *).

van afnemende betrouwbaarheid van de klinische diagnose omtrent uitbreiding bij afnemende beweeglijkheid (fig. 51). In deze figuur is uitbreiding 4 wegge-
 laten, daar hierin steeds een betrouwbaarheidspercentage van 100 gevonden werd
 en de mobiliteit hierbij nauwelijks een rol speelt. In ons onderzoek is nl.
 gebleken, dat wanneer door de klinicus de uitbreiding 4 gediagnostiseerd werd,
 vrijwel steeds sprake was van immobiliteit. Uit deze figuur blijkt tevens, hoe
 heteroog qua uitbreiding de groep T3 volgens de T.N.M.-classificatie (A.J.C.,
 1972) is samengesteld; het criterium hiervoor is de opgeheven beweeglijkheid.
 Van de 270 T3-tumoren hadden 108 de uitbreiding 1a; dit bleek 28 maal
 uitbreiding 1a en 80 maal uitbreiding 1b te zijn. Verder kwam de uitbreiding 2 in
 deze T3-groep 162 maal voor.

Tabel 15 is ontstaan uit tabel 11 door hierin de groepen met een hoge correlatie
 tussen de klinische indeling en de beoordeling door de patholoog-anatoom te
 onderscheiden van de groepen met een lage correlatie. De betrouwbaarheids-
 coëfficiënt is hoog in de groepen 1a, 1b-n, 2-n, 2-v en 4. In de groepen 1b-v en
 1b-⊙ is de betrouwbaarheidscoëfficiënt echter slechts 0,60 en in de groep 2 ⊙
 0,74. Dit betekent, dat de klinicus in deze gevallen er ernstig rekening mee moet
 houden, dat hij de uitgebreidheid van de tumor verkeerd kan beoordelen. Bij een
 dergelijke vergissing blijkt de tumor steeds (op 1 geval na) groter te zijn. In de
 1b-groep breidt het proces in 14% der gevallen zich buiten de regio uit, in 26%
 zelfs buiten de larynx; in de 2-groep was er in 26% uitbreiding buiten de larynx.

Tabel 15

KL PA	1a	1b		2		4	
		n	v ⊙	nv	⊙		
①a	89				1		90
①b	4	23	72				99
②	4		17	52	119		192
④	3	4	31	7	42	41	128
	100	27	120	59	162	41	509
P(bc)	0,89	0,85	0,60	0,88	0,74	1	

Tot nu toe hebben wij slechts gelet op de kans, dat het oordeel van de klinicus
 omtrent uitgebreidheid later bevestigd wordt door het onderzoek van de patho-
 loog-anatoom. Wij hebben dit genoemd de betrouwbaarheid van het klinische
 oordeel. Bij deze bewerking hebben wij gebruik gemaakt van tabel 14, waarbij de
 kolommen vertikaal gelezen werden; wij gingen hierbij dus na, hoe groot de kans

was, dat de voorspelling door de werkelijkheid bevestigd zou worden.

Men kan zich echter ook afvragen, hoe groot de kans is, dat de klinicus de waarheid opspoort. Men kan dit symbolisch voorstellen door $P(\text{CLi}/\text{PAi})$. Hiertoe moet men de kolommen in tabel 14 horizontaal lezen. Wij zouden dit de *detectiekans van de klinicus* willen noemen. Voor de verschillende tumoruitbreidingen vinden wij, ons basierend op de getallen uit tabel 14:

$$P(\text{CL1a}/\text{PA1a}) = \frac{89}{90} = 0,99$$

$$P(\text{CL1b}/\text{PA1b}) = \frac{95}{99} = 0,96$$

$$P(\text{CL 2}/\text{PA2}) = \frac{171}{192} = 0,89$$

$$P(\text{CL4}/\text{PA4}) = \frac{41}{128} = 0,32$$

Onmiddellijk valt op, dat de detectiekans goed is, zolang de tumor binnen de larynx blijft; de klinicus blijkt in deze gevallen een goede voorspeller. Geheel anders wordt het, wanneer de tumor zich buiten de larynx uitbreidt. Dit feit blijkt door de klinicus vaak gemist te worden, de detectiekans is slechts 32%. Dit is geheel in overeenstemming met literatuurgegevens, gebaseerd op seriecoupe-onderzoek van de gehele larynx. Zo vonden Olofsson e.a. (1973a) in ruim 50% van hun gevallen, dat de grootte van de tumor door de klinicus onderschat was. Dit betrof vrijwel steeds tumoruitbreiding buiten de larynx.

Dit wordt nog eens nader gedemonstreerd in fig. 52. Hierin betekenen de letters a- supraglottisch, b- glottisch, c- subglottisch en d- buiten de larynx; het gebruik van kleine letters geeft aan, dat deze localisatiecomplexen bepaald zijn aan het operatiepreparaat (het begrip localisatiecomplex komt nader ter sprake in het hoofdstuk over de kritische beschouwing van het T.N.M.-systeem). Zodra bij de uitbreiding de factor d aanwezig is, daalt het opsporingspercentage van de klinicus sterk. Teneinde dit wat nauwkeuriger uit te zoeken, werd voor elk van de 17 "sites", waarover een placeiseldercarcinoom zich binnen en buiten de larynx kan uitbreiden, apart de detectiekans ten aanzien van de maligniteit berekend. Deze "sites" zijn:

- | | |
|--|---------------------------|
| 1 — laryngeale zijde van epiglottis | 8 — door skelet |
| 2 — plica aryepiglottica | 9 — in huid |
| 3 — valse stemband | 10 — vallecula |
| 4 — sinus Morgagni | 11 — tongbasis |
| 5 — stemband | 12 — sinus piriformis |
| 6 — subglottisch | 13 — postcricoid regio |
| 7 — praeëpiglottisch (in corpus adiposum, doch binnen membr. hyothyreoidea). | 14 — in schildklier |
| | 15 — in trachea |
| | 16 — in slokdarm |
| | 17 — achterste commissuur |

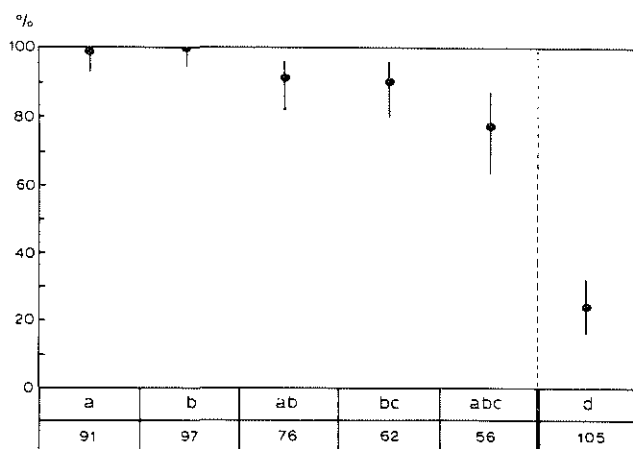


Fig. 52

De detectiekans van de klinicus in de localisatiecomplexen (N0).

Tabel 16 toont de berekeningen voor enkele "sites" binnen en buiten de larynx. Goede detectiekansen werden gevonden voor de maligne "sites" binnen de larynx. Men zie bijv. "site" 1 (laryngeale zijde van de epiglottis); deze was bij de 546 patiënten, van wie zowel de klinische als de P.A.-gegevens bekend waren, 172x maligne en werd door de klinicus 166x opgespoord, een detectiepercentage derhalve van 97%. Geheel anders is het gesteld bij de "sites" buiten de larynx,

Tabel 16

		K1		
		1	$\bar{1}$	
PA	①	166	6	172
	$\bar{1}$	1	373	374
		167	379	546

		K1		
		5	$\bar{5}$	
PA	⑤	353	13	366
	$\bar{5}$	1	179	180
		354	192	546

		K1		
		7	$\bar{7}$	
PA	⑦	2	12	14
	$\bar{7}$	0	532	532
		2	544	546

		K1		
		8	$\bar{8}$	
PA	⑧	8	77	85
	$\bar{8}$	0	461	461
		8	538	546

bijv. 7 en 8. Nu zou men 7 nog een "grenssite" kunnen noemen. Hier is sprake van doorgroei door de epiglottis heen in het corpus adiposum laryngis; de tumor blijft echter wel binnen de membrana hyothyreoidea, welke door de A.J.C. gedefinieerd is als voorste begrenzing van de larynx. Bij "site" 8 is er echter zeker sprake van groei buiten de larynx, daar hier de tumor het skelet doorgroeit heeft en zodoende buiten de larynx gekomen is (de patiënten, van wie de patholoog-anatoom tumorgroei tot in het skelet, doch niet daarbuiten vermeldde, vallen dus niet in deze groep). De "site" 8 was volgens de patholoog-anatoom 85 maal maligne, doch werd slechts in 8 gevallen door de klinicus opgespoord, een detectiekans derhalve van slechts 9%.

De berekeningen voor alle "sites" zijn in beeld gebracht in fig. 53, die dus de detectiekans ten aanzien van maligniteit per "site" in beeld brengt. Duidelijk zichtbaar is het grote verschil in opsporingskans tussen de "sites" binnen de larynx (1 t/m 4 - supraglottisch, 5 - glottisch, 6 - subglottisch) en die buiten de larynx (de overige). De detectiekans is vooral slecht voor de eerder genoemde "sites" 7 en 8, 11 (tongbasis), 14 (doorgroei in schildklier) en 15 (tumorgroei in trachea), die in totaal 133 maal voorkwamen. Ook voor "site" 12 (uitbreiding in sinus piriformis) ligt het detectiepercentage ten aanzien van maligniteit (65%) significant lager dan het gemiddelde (86%, aan de rechterzijde van de figuur genoteerd onder •).

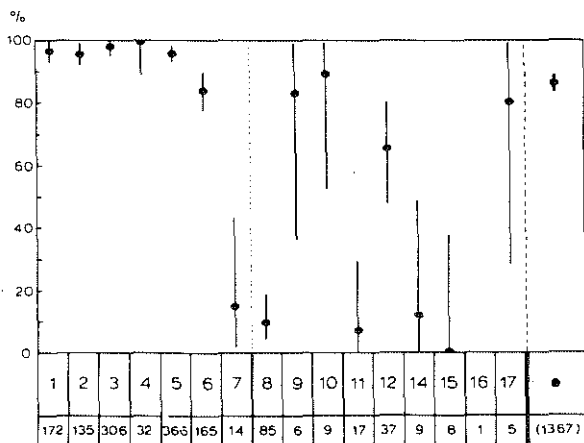


Fig. 53

De detectiekans van de klinicus bij de verschillende maligne laryngeale sites (1 t/m 17).

Elders wordt aangetoond, dat de prognose bij tumorgroei buiten de larynx duidelijk slechter wordt. Indien de klinicus vaststelt, dat er tumorgroei buiten de larynx is (T4 in de T.N.M.-classificatie), heeft hij altijd gelijk; in dit geval was immers de betrouwbaarheidscoëfficiënt 1 (zie tabel 11 en 14). Helaas lukt het hem zo zelden deze factor op te sporen: fig. 53 toont immers, dat de detectiekans van de "sites" buiten de larynx gering is. Ditzelfde was ook reeds zichtbaar in fig. 52 (detectiekans voor factor d).

Indien men de prognose, op welke wijze dan ook, wil verbeteren, kan een optimale diagnostiek hiertoe zeker bijdragen. In het voorgaande werd aange-toond, dat het onderzoek vooral faalt, wanneer de factor d (d.i. door de patholoog-anatoom aangetoonde tumorgroei buiten de larynx) aanwezig is. Het probleem is dus, hoe wij deze factor, die de prognose veel slechter maakt, kunnen opsporen. Nu werd in het begin van dit hoofdstuk reeds opgemerkt, dat bij deze patiëntenserie uit de jaren 1958 t/m 1967 het onderzoek niet steeds volledig is geweest; pas in de loop van deze tien jaren werd begonnen het röntgenonderzoek uit te breiden met planigrafisch en contrastonderzoek van de larynx. Zo kan, om enkele voorbeelden te noemen, een ongelijke hoogte van de bodem van de valleculae op het laryngogram de verdenking doen rijzen op tumorgroei in de richting van de tongbasis ("site" 11), terwijl een asymmetrische luchtfiguur van de sinus piriformis op het larynxplanigram kan wijzen op tumoruitbreiding in dit gebied ("site" 12), hetgeen bij laryngografisch onderzoek dan weer aangetoond kan worden door verminderde ontplooiing bij de proef van Valsalva. Verder kan een asymmetrie van het subglottische gebied betekenen, dat er subglottische tumoruitbreiding bestaat; weliswaar betreft het hier een "site" binnen de larynx (nr. 6), doch wel een die een enigszins lagere detectiekans heeft. Deze enkele voorbeelden, die het nut van een uitgebreid röntgenonderzoek van de larynx illustreren, zijn met vele uit te breiden. Voor een uitgebreidere oriëntatie op dit terrein moge verwezen worden naar het werk van enkele Nederlandse auteurs: Stam (1958), Scheeper en Witteveen (1967), Landman (1970). Ook Ogura e.a. (1960) wijst op de waardevolle informatie, die met behulp van laryngografie verkregen kan worden. In een serie van 99 patiënten lukte het slechts 8 maal niet de juiste tumoruitbreiding met dit onderzoek vast te stellen; directe laryngoscopie leverde bij deze zelfde serie patiënten 22 maal een foutieve beoordeling op.

In 1964 werd door Mårtensson e.a. de transconioscopie geïntroduceerd als een verdere verfijning van de diagnostiek van het larynxcarcinoom. In 1967 beschrijft hij de techniek uitvoeriger (1967a); tevens brengt hij verslag uit over zijn bevindingen bij 73 patiënten (1967b). Bij dit onderzoek wordt percutaan via een troicart een optiek door het ligamentum conicum (= membrana cricothyreoidea) in de larynx gebracht. Via deze optiek kan de larynx retrograad geïnspecteerd worden. Het gebied, dat bij indirecte en directe laryngoscopie vaak niet of onvoldoende onderzocht kan worden, nl. de subglottische regio, komt nu fraai à

vue. Met dit onderzoek lukte het Mårtensson bij alle 26 patiënten met subglottische tumoruitbreiding ("site" 6) dit te diagnostiseren; met de conventionele diagnostiek — bestaande uit indirecte en directe laryngoscopie en planigrafie (doch zonder laryngografie!) — zou deze uitbreiding bij 12 van de 26 patiënten gemist zijn. Bij 5 patiënten, bij wie het larynxplanigram suspect was voor subglottische tumoruitbreiding — ook hier werd geen laryngografie verricht — toonde transconioscopie aan, dat dit niet het geval was. Bij 24 patiënten met supraglottische tumoren was het in 4 gevallen niet mogelijk met de overige diagnostische hulpmiddelen een uitspraak te doen over het al dan niet mede aangetast zijn van de ware stemband; in deze 4 gevallen gaf de transconioscopie uitsluitel. Helaas was er ook hier geen vergelijking mogelijk met een laryngogram. De bevindingen van Mårtensson worden door latere auteurs bevestigd — Sørensen (1970), Edens (1974).

Conclusie: de transconioscopie is een aanwinst voor de diagnostiek, echter alleen voor zover het de endolaryngeale uitbreiding van de tumor betreft. Dit kan van belang zijn, wanneer men een partiële laryngectomie overweegt. Het is overigens nog niet aangetoond, dat de methode meer informatie biedt dan een lege artis uitgevoerd *volledig* röntgenonderzoek, dus inclusief een laryngografisch, eventueel cinelaryngografisch onderzoek. Het is echter zonder meer duidelijk, dat de transconioscopie ons niet zal helpen in onze poging te komen tot een meer accurate diagnostiek van de tumoruitbreiding *buiten* de larynx (of wel tot een verhoging van de detectiekans van d).

In het voorgaande werd reeds beschreven dat het complete röntgenonderzoek zeker mogelijkheden biedt deze detectiekans te verhogen. Men kan zich echter ook afvragen of er een correlatie bestaat tussen tumoruitbreiding over bepaalde "sites" en andere klinische kenmerken. Zo vermeldt Lederman (1970), dat tumoren met uitbreiding in het onderste deel van de subglottische regio — dit is het onbeweeglijke gedeelte ter hoogte van het cricoid — neigen tot uitbreiding in trachea en schildklier; hierom adviseert hij in deze gevallen de larynxexstirpatie te combineren met halskliëruitruiming en hemistrumectomie.

Uit fig. 53 blijkt, dat de intralaryngeale maligne "sites" een goede detectiekans hebben. Voor de "sites" 1 t/m 5 is deze zelfs zeer goed; voor "site" 6 ligt het percentage iets lager, doch nog altijd duidelijk boven dat van de meeste extralaryngeale sites, die tezamen de groep d vormen. Dit betekent dus, dat tumorgroei binnen de larynx meestal wel opgespoord wordt. Vaak echter is deze intralaryngeale tumorgroei gecombineerd met een extralaryngeale uitbreiding van het proces; dit laatste wordt in veel gevallen niet opgespoord. De "sites" 1 t/m 7 kunnen in termen van de T.N.M.-classificatie vertaald worden in uitbreiding 1a, 1b en 2. De overige "sites" doen de tumor in uitbreiding 4 belanden. Wij hebben nu nagegaan, hoe het verband was tussen enerzijds de intralaryngeale tumoruitbreiding en anderzijds het optreden van tumorgroei buiten de larynx. Dit onderzoek werd verricht aan het operatiepreparaat, zodat deze vergelijking

het meest met de werkelijkheid in overeenstemming is. Hiertegen valt op te merken, dat wij nu juist bezig zijn mogelijkheden te zoeken, waardoor de *klinicus preoperatief* de juiste tumoruitbreiding zo goed mogelijk kan voorspellen en dat het onjuist is hierbij gegevens te betrekken, die pas na de behandeling verkregen worden. Deze bedenking is echter niet terecht, omdat in het voorgaande immers gebleken is, dat de intralaryngeale tumoruitbreiding door de klinicus wel ontdekt wordt. Zijn indeling T1a, T1b, T2 betekende steeds, dat de tumor minstens deze uitbreiding had, doch helaas in veel gevallen groter was (zie tabel 11). Omgekeerd is het dus ook zo, dat wanneer de patholoog-anatoom de uitbreiding (1a), (1b) of (2) vond, de klinicus of hetzelfde oordeel had uitgesproken of een kleinere uitbreiding had gediagnostiseerd (zie ook tabel 11). Met andere woorden: in deze gevallen was door de klinicus steeds uitsluitend een intralaryngeale uitbreiding gediagnostiseerd. Bij deze gevallen nu hebben wij nagegaan, hoe vaak er tumorgroei buiten de larynx was, symbolisch voorgesteld door P (4).

Fig. 54 toont, dat er een significant verschil in tumorgroei buiten de larynx is, afhankelijk van het al dan niet aanwezig zijn van regionale metastasen bij het eerste onderzoek: bij de groep N1 47%, bij de groep N0 22%. Dit verschil blijft duidelijk aanwezig, wanneer beide groepen worden onderverdeeld naar uitbreiding (1a), (1b) of (2). Merkwaardigerwijs is het percentage in (1b) hoger dan in (2); in de groep N0 is er zelfs een significant verschil.

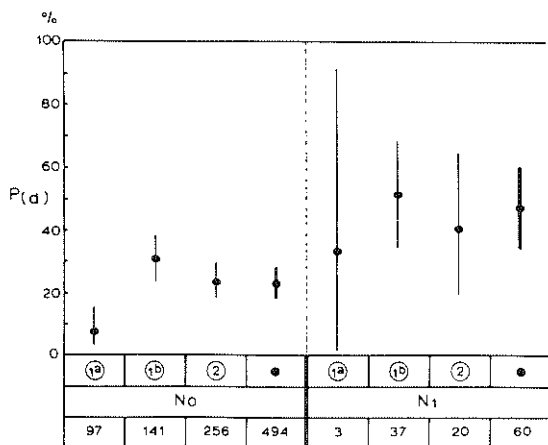


Fig. 54

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak — P (d) —. Onderv.: P.A.-uitbreidheid ((1a), (1b), (2)) en reg. metastase bij de operatie (N0 - N1).

Uit fig. 55 blijkt, dat het verschil in P (④) tussen N0 en N1 samenhangt met het feit, dat vrijwel alle patiënten in de groep N1 een supraglottische tumor hadden. Het percentage in de groep Su is nl. 35% en significant hoger dan in groep G, 14%. Wanneer beide localisaties worden onderverdeeld naar uitbreiding, blijft dit significante verschil bestaan. Nu blijkt ook, dat het verschil tussen ①b en ② ten nadele van ①b gezocht moet worden in de supraglottische groep; bij de glottische tumoren stijgt het percentage naarmate de uitbreiding toeneemt, het verschil tussen ①a en ①b is zelfs statistisch significant.

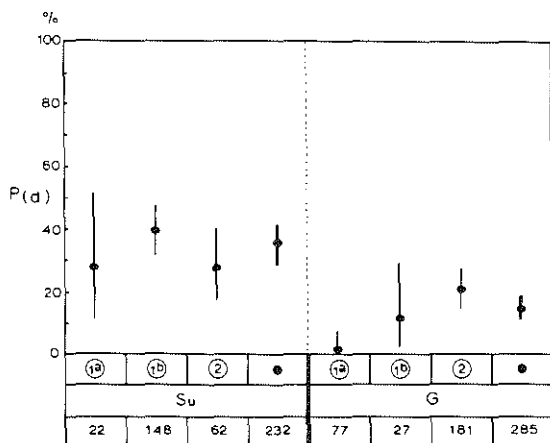


Fig. 55

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak — P (d) —. Onderv.: P.A.-uitbreiding (①a, ①b, ②,) en supraglottisch (Su) en glottisch (G).

Fig. 56 toont, dat in de totale verzameling ①a + ①b + ② de kans op tumorgroei buiten de larynx 25% is. Na onderverdeling naar uitbreiding blijkt, dat in het totaal het beeld vooral bepaald wordt door de groep supraglottische tumoren; ook nu is P (④) het hoogst bij uitbreiding ①b.

Uit deze bewerkingen blijkt een verschil in gedrag tussen glottische en supraglottische tumoren. Bij de glottische tumoren dient de klinicus er rekening mee te houden, dat bij toenemende uitbreiding van 1 site naar meerdere sites in 1 regio tot uitbreiding buiten de regio de kans op tumorgroei buiten de larynx toeneemt. Bij de supraglottische tumoren doet zich echter het merkwaardige verschijnsel voor, dat bij de uitbreiding over meerdere sites, doch binnen 1 regio een hoger percentage tumorgroei buiten de larynx gevonden wordt dan bij uitbreiding over meer dan 1 regio. De uitbreiding ④ komt vaker voor in combinatie met de uitbreiding ①b dan met de uitbreiding ②. Wij moeten op grond hiervan

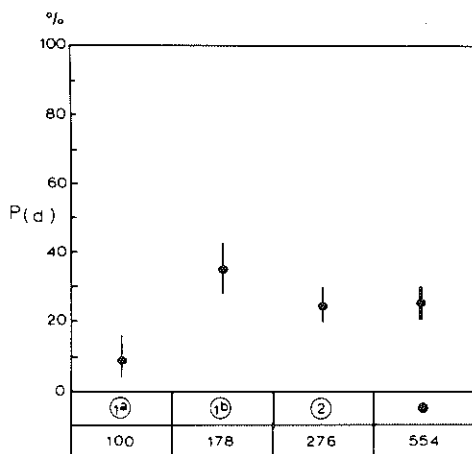


Fig. 56

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak – $P(d)$ –. Onderv.:
P.A.-uitgebreidheid (1a, 1b, 2).

wel aannemen, dat de supraglottische tumoren zich verschillend kunnen gedragen. Een deel ervan neigt tot uitbreiding binnen de larynx en wordt zodoende van een 1b-tumor eerder tot een 2-tumor dan tot een 4-tumor. Wij zouden dit willen noemen *verticale uitbreiding*. Een ander deel neigt meer tot uitbreiding buiten de larynx en wordt daardoor van een 1b-tumor eerder tot een 4-tumor dan tot een 2-tumor. Wij zouden dit willen noemen *horizontale uitbreiding*. Deze uitbreiding blijkt eveneens gecorreleerd te zijn met het aanwezig zijn van regionale metastasen bij het eerste onderzoek.

Samenvatting

In dit hoofdstuk wordt getracht een oordeel te krijgen over de betrouwbaarheid van de klinische waarneming door de klinische bevindingen te vergelijken met de resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek. Met een zekere reserve – gevolg van het feit, dat slechts routine P.A.-verslagen ter beschikking stonden – kan het volgende gesteld worden.

Het probleem van de juistheid van de klinische bevindingen heeft 2 facetten:

- hoe groot is de kans, dat het oordeel van de klinicus bevestigd wordt door de patholoog-anatoom? Wij spreken in dit verband over de *betrouwbaarheid van het klinische oordeel*.
- hoe groot is de kans, dat de klinicus de waarheid opspoorst? Wij hebben dit genoemd de *detectiekans van de klinicus*.

Ad a is gebleken, dat de betrouwbaarheid het laagst is bij tumoren met de uitbreiding 1b, zowel supraglottische als glottische. Verder neemt de betrouwbaarheid af naarmate de mobiliteit afneemt. In het totale patiëntenbestand blijkt zodoende in de groepen 1b-v, 1b-⊙ en 2-⊙ de betrouwbaarheidscoëfficiënt laag te zijn. In al deze gevallen werd de situatie door de klinicus onderschat, in werkelijkheid was de tumor steeds uitgebreider.

Ad b blijkt in ons patiëntenbestand de detectiekans voor tumorgroei buiten de larynx gering te zijn. Deze factor beïnvloedt de prognose. Door verbetering van het onderzoek kan de detectiekans vergroot worden. Tevens blijkt er een correlatie te zijn tussen andere klinische kenmerken en tumorgroei buiten de larynx. Dit laatste treedt nl. vaker op bij patiënten met supraglottische tumoren of bij regionale metastase op het moment van operatie. Bij patiënten met glottische tumoren stijgt het percentage tumorgroei buiten de larynx naarmate de intralaryngeale tumoruitbreiding toeneemt; bij patiënten met supraglottische tumoren is dit percentage bij uitbreiding 1b hoger dan bij uitbreiding 2. Deze laatste bevinding heeft geleid tot de hypothese van een verschillende gedrag van de supraglottische tumoren, nl. een groep met neiging tot uitbreiding binnen de larynx — *verticale uitbreiding* genoemd — en een groep met neiging tot uitbreiding buiten de larynx — *horizontale uitbreiding* genoemd.

DEEL II

HOOFDSTUK VII

KRITISCHE BESCHOUWINGEN OVER HET T.N.M.-SYSTEEM

1. Inleiding

Tijdens de bewerkingen, verricht voor de voorgaande hoofdstukken, ontstond meermalen twijfel aan de juistheid van de T.N.M.-classificatie. Hiervan werd reeds enige malen gewag gemaakt (o.a. blz. 57). Daarom werd het onderzoek uitgebreid met een toetsing van de T.N.M.-indeling aan de hand van ons patiëntenbestand. Tijdens het onderzoek werd het nieuwe T.N.M.-systeem gepubliceerd door The American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (1972). Smith e.a. (1973) geven in een artikel in *Cancer* een uitvoerige toelichting op deze revisie. Deze indeling verschilt slechts in een klein onderdeel van die van de Union Internationale Contre le Cancer. De U.I.C.C. heeft als enige verschil met deze classificatie een onderverdeling van de supraglottische regio ingevoerd; onderscheiden worden de epilarynx (achterzijde van het boven het hyoid gelegen deel van de epiglottis met de arytaenoiden en plicae aryepiglotticae) en de supraglottis zonder de epilarynx (het deel van de epiglottis distaal van het hyoid met de valse stembanden en de sinus Morgagni).

De belangrijkste verschillen met de classificatie van 1962 zijn de volgende:

1. de membrana hyothyreoidea vormt een deel van de voorste begrenzing van de larynx.
2. tumoren, die beperkt blijven tot een regio, worden geclassificeerd als T1, met als onderverdeling T1a (= de oude T1), wanneer de tumor zich slechts uitbreidt op 1 "site" en T1b (= de oude T2) bij uitbreiding over meer dan 1 "site".
3. tumoren die zich uitbreiden buiten de regio, worden genoteerd als T2; in de oude indeling was dit T3.
4. de nieuwe groep T3 bevat alle tumoren, die geleid hebben tot onbeweeglijkheid van de aangedane larynxhelft, ongeacht de uitbreiding van de tumor.

Reeds enige jaren, nadat de T.N.M.-classificatie in 1962 was ingevoerd, werden

kritische opmerkingen hierover gepubliceerd. Powell e.a. (1965) merken op, dat de prognose van het stembandcarcinoom waarschijnlijk slechter is, wanneer het tot onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft geleid heeft; hun aantallen patiënten zijn echter klein. Heise en Baylis (1966) hebben dezelfde bezwaren en stellen een onderverdeling van de glottische T2-groep voor in een groep T2a, voor carcinomen op beide stembanden met normale beweeglijkheid, en een groep T2b, voor carcinomen, die geleid hebben tot fixatie en zich uitbreiden op één of beide stembanden; in hun materiaal van 788 patiënten bleek de prognose in groep T2a veel beter dan in groep T2b. Ook Taskinen (1969) vermeldt, dat fixatie van de stemband een slechtere invloed op de overleving heeft dan uitbreiding op beide stembanden.

Mac Comb en Fletcher (1967) stellen voor stembandcarcinomen met uitbreiding op beide stembanden, doch met behouden beweeglijkheid te classificeren als T1. Bovendien willen zij onderscheid maken tussen beperkte en opgeheven beweeglijkheid en deze respectievelijk indelen in T2 en T3.

Holinger (1969) schrijft: "Although this classification is reliable, it is somewhat cumbersome, unduly complicated and occasionally ambiguous". Ook hij meent, dat te weinig aandacht aan de beweeglijkheid besteed wordt. Bovendien wijst hij er op, dat de achterste commissuur een "blind spot" is, die nergens in de classificatie genoemd wordt.

Lederman (1970) meent, dat op fysiologische en histologische gronden epilaryngeale tumoren niet bij de larynx, maar bij de oropharynx horen. Verder verdeelt hij de subglottische regio in twee gebieden, nl. het bovenste, mobiele gedeelte ter plaatse van de conus elasticus en het onderste, onbeweeglijke deel ter plaatse van het cricoid. Tumoren in het bovenste deel veroorzaken vaak fixatie van de stembanden en hebben een slechtere prognose dan echte stembandcarcinomen; tumoren in het onderste deel neigen tot uitbreiding in trachea en schildklier; zij zijn ongeschikt voor radiotherapie. Operatieve behandeling dient, naast larynxexstirpatie met verwijdering van een groot deel van de trachea, altijd tevens hemistrumectomie en halskliertoilet te omvatten.

De nieuwe T.N.M.-classificatie van 1972 houdt met genoemde bezwaren voor een deel rekening. Het stembandcarcinoom met uitbreiding op beide stembanden en normale beweeglijkheid wordt inderdaad anders geclassificeerd, nl. als T1b, dan het stembandcarcinoom, dat tot onbeweeglijkheid van de aangedane larynxhelft(en) geleid heeft, hetwelk immers in de groep T3 terecht komt. Een onderscheid tussen normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid, zoals voorgesteld door Mac Comb en Fletcher, wordt echter niet gemaakt. Verder lijkt het bij elkaar plaatsen in één groep T3 van alle tumoren, die tot onbeweeglijkheid geleid hebben, geen gelukkige greep; hierbij wordt immers in het geheel geen rekening gehouden met de intralaryngeale uitbreiding van de tumor, terwijl de indeling in de verschillende T-groepen juist in de eerste plaats bedoeld is om tumoren naar toenemende uitgebreidheid te rangschikken.

2. Toetsing van het T.N.M.-systeem (1972)

In het hoofdstuk over de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase kwamen enige bezwaren tegen de nieuwe T.N.M.-classificatie naar voren. Wij zullen thans nagaan, of bij het berekenen van de vijfjaarsoverleving eveneens bedenkingen tegen deze indeling ontstaan. Indien dit het geval zou zijn, dringt zich de vraag op of het handhaven van deze T.N.M.-classificatie zinvol is.

Zoals reeds eerder besproken werd (hoofdstuk "Resultaten van de larynxexstirpatie"), is niet alleen de geobserveerde vijfjaarsoverleving berekend (O_5), doch ook de voor de leeftijd gecorrigeerde (I_5). Bij deze bewerking werd de gemiddelde leeftijd van onze patiënten bepaald; deze staat afgebeeld in fig 57.

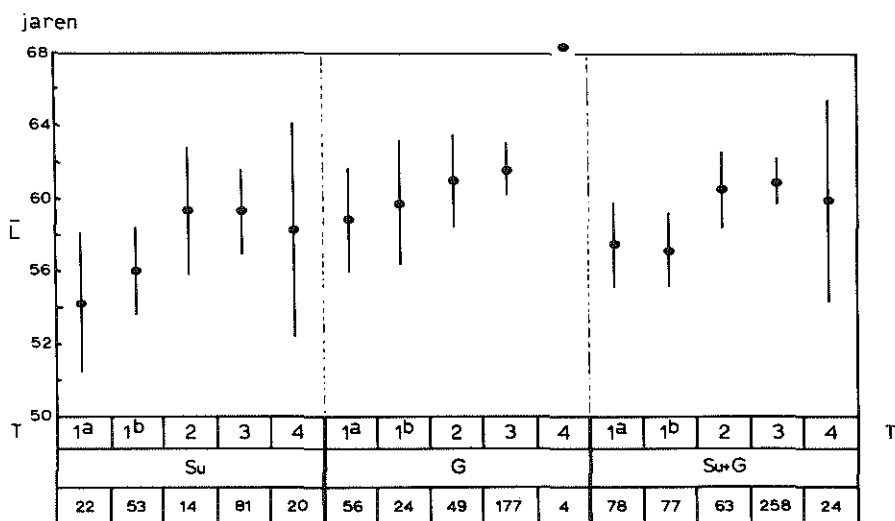


Fig. 57

Gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.) van N_0 — \bar{L} —. Onderv.:
supraglottisch (Su) en glottisch (G) en nieuwe stadiumindeling
(T1a, 1b, 2, 3, 4).

Het blijkt, dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten met glottische tumoren hoger is dan van de patiënten met supraglottische tumoren. In de stadia T1a en T1b zijn de verschillen tussen de beide localisaties statistisch significant. In de totale groep is er een statistisch significant verschil tussen de stadia T1a en T1b enerzijds en de stadia T2 en T3 anderzijds. Het lijkt aantrekkelijk, dit laatste te verklaren met de veronderstelling, dat patiënten met een hoge T-classificatie langer gewacht hebben met het zoeken van medische hulp voor hun aandoening

dan patiënten met een lage T-classificatie. Zeer waarschijnlijk is dit toch niet, gezien het feit, dat bijv. patiënten met een supraglottische T4-tumor gemiddeld bijna 4 jaar ouder waren dan patiënten met een supraglottische T1a-tumor. Verder lijkt de ervaring, dat patiënten met grote supraglottische tumoren soms een korte anamnese kunnen hebben, eveneens in strijd met deze hypothese.

Het verschil in gemiddelde leeftijd tussen patiënten met glottische en supraglottische tumoren wordt ook in de literatuur vermeld. Pietrantonio en Fior (1958) vonden een gemiddelde leeftijd van 51 jaar bij hun patiënten met supraglottische tumoren en van 54 jaar bij hun patiënten met glottische tumoren; bij Smith e.a. (1973) waren deze getallen resp. 60 en 61 jaar. Een verklaring voor dit verschijnsel wordt door de verschillende auteurs niet gegeven. Het zal echter duidelijk zijn, dat bij de berekening van de vijfjaarsoverleving met dit gegeven rekening gehouden zal moeten worden.

Fig. 58 en 59 tonen de geobserveerde en de voor de leeftijd gecorrigeerde vijfjaarsoverleving van ons patiëntenbestand, ingedeeld volgens de nieuwe T.N.M.-classificatie. Het betreft alleen patiënten uit de N0-groep. In de N1-groep wordt immers de overleving in hoge mate mede bepaald door de reeds aanwezige regionale metastase. Een zuivere beoordeling van uitsluitend de T-factor is dus slechts mogelijk door bij de berekening van het overlevingspercentage alleen uit te gaan van de patiënten zonder regionale metastase op het moment van het eerste onderzoek. In de groep supraglottische tumoren is het percentage in de stadia T2 en T3 vrijwel gelijk. Grosso modo daalt het percentage van stadium T1a naar stadium T4, significante verschillen ontbreken echter grotendeels.

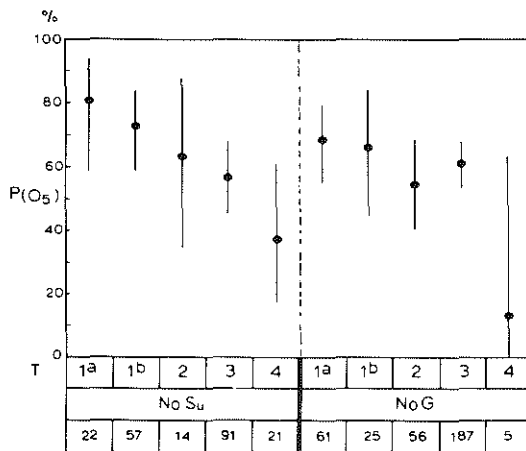


Fig. 58

De kans (met 95% B.G.) op 5-jaarsoverleving – $P(O_5)$ – van larynxcarcinoom-patiënten. Indeling volgens U.I.C.C. van 1972.

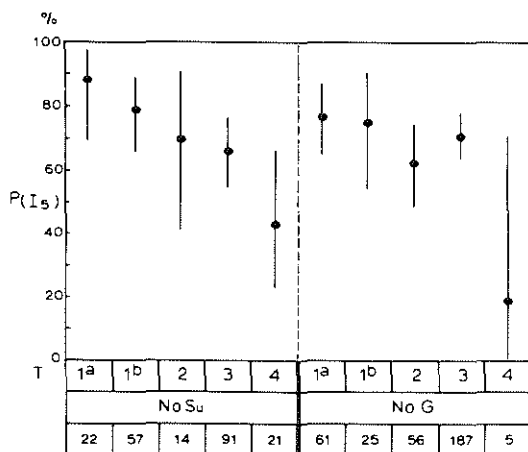


Fig. 59

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaarsoverleving – $P(I_5)$ – van larynxcarcinoom-patiënten. Indeling volgens U.I.C.C. van 1972.

Alleen het verschil tussen stadium T4 en de overige stadia is significant, alsmede het verschil tussen stadium T3 enerzijds en de stadia T1a en T1b anderzijds. Op grond van de gevonden vijfjaarsoverlevingspercentages kunnen in de groep supraglottische tumoren zonder bezwaar de stadia T1a en T1b samengevoegd worden alsmede de stadia T2 en T3.

Bij de glottische tumoren is het beeld nog merkwaardiger: gelijke percentages in de stadia T1a en T1b, geen significant verschil tussen de stadia T2 en T3 (het percentage in stadium T3 is zelfs hoger dan in stadium T2!), alleen een significant verschil tussen stadium T4 enerzijds en de stadia T1a, T1b en T3 anderzijds. Ook in de groep glottische tumoren kan men zonder bezwaar tot de voor de supraglottische tumoren genoemde samenvoeging komen.

Hieruit blijkt, dat de T.N.M.-classificatie onnodig gecompliceerd is. Dit wordt nog nader gedemonstreerd in fig. 60, waarin de percentages lokaal recidief zijn afgebeeld. Het lokaal recidief is immers ook een prognosekenmerk; het blijkt, dat de percentages in de verschillende T-stadia zo weinig van elkaar verschillen, dat ook hier weer verschillende stadia samengevoegd kunnen worden.

Het vijfjaarsoverlevingspercentage is slechts een momentopname; een duidelijker beeld geeft de overlevingscurve. In de figuren 61 en 62 staan deze afgebeeld voor resp. de supraglottische en de glottische tumoren. Ook op grond van deze curven is er weinig aanleiding de verschillende T-stadia apart van elkaar te onderscheiden; men kan zonder bezwaar de stadia T1a en T1b samenvoegen alsmede de stadia T2 en T3. Andermaal rijzen er bedenkingen tegen de nieuwe T.N.M.-

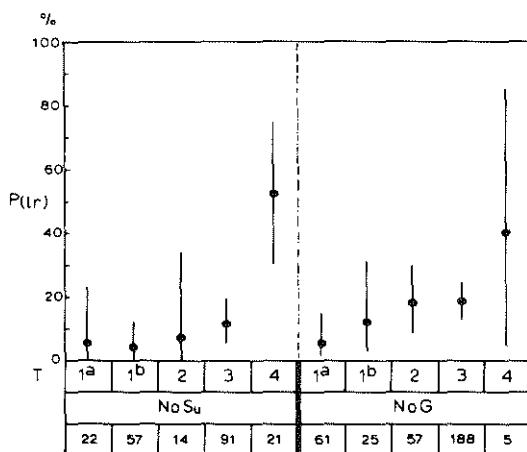


Fig. 60

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – P (lr) – van larynxcarcinoom-patiënten. Indeling volgens U.I.C.C. van 1972.

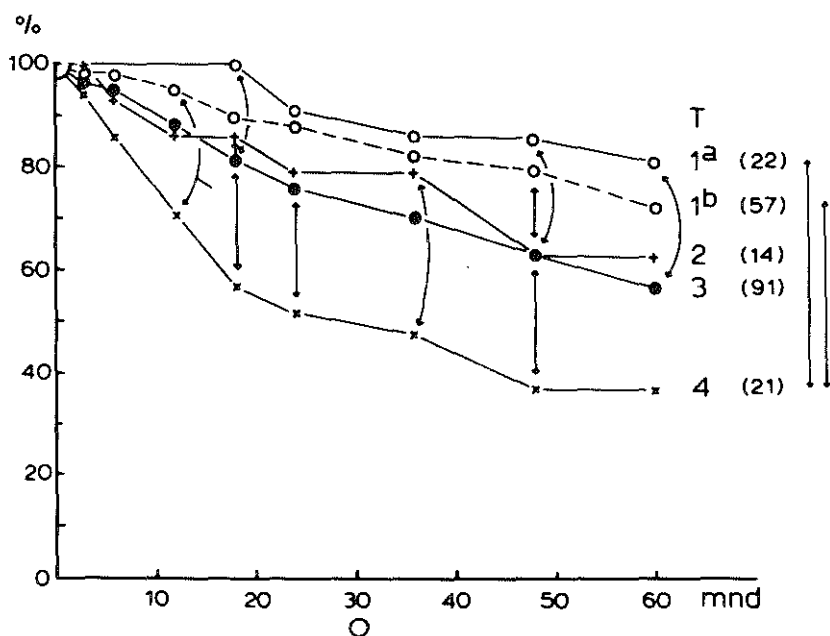


Fig. 61

Overlevingscurven van larynxpatiënten met supraglottische tumoren in de groep N0. Onderv.: nieuwe stadiumindeling (T1a, 1b, 2, 3, 4).

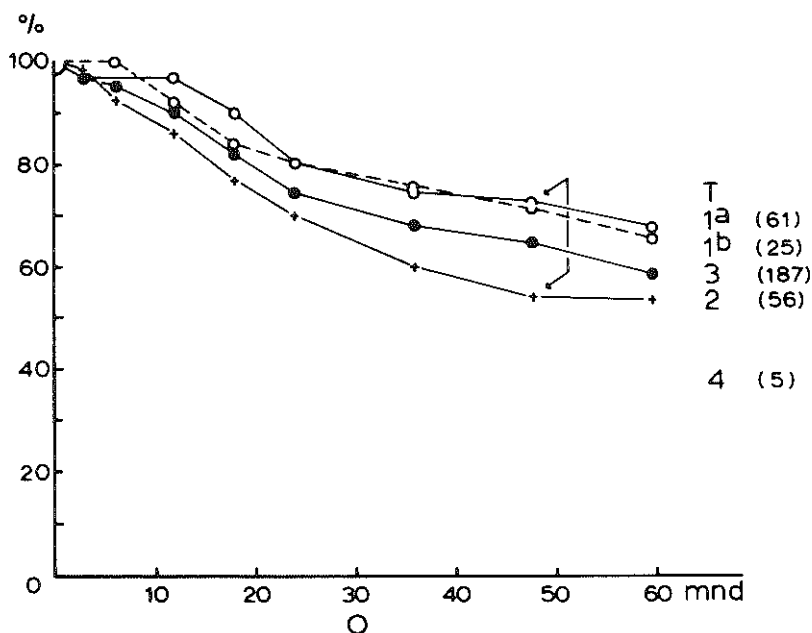


Fig. 62

Overlevingscurven van larynxpatiënten met glottische tumoren in de groep N0. Onderv.: nieuwe stadiumindeling (T1a, 1b, 2, 3, 4).

classificatie. Zowel op grond van de vijfjaarsoverlevingspercentages en de overlevingscurven als op grond van de lokaal recidiefpercentages blijkt immers de onderscheiding tussen verschillende T-stadia onnodig te zijn. Dit betekent uiteraard een duidelijke kritiek op deze classificatie. Wij hebben ons in dit verband afgevraagd of de T.N.M.-classificatie beter zou functioneren, wanneer meer aandacht zou worden besteed aan de beweeglijkheid.

Op blz. 101 werd reeds vermeld, dat de nieuwe T.N.M.-classificatie onvoldoende onderscheid maakt tussen normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid. Alleen voor de glottische tumoren wordt een wat uitgebreidere indeling gegeven; ook deze is echter ontoereikend. Niet vermeld wordt immers, hoe bijv. een tumor, die tot een stemband beperkt is, doch wel reeds geleid heeft tot verminderde beweeglijkheid, ingedeeld moet worden. Volgens de uitbreiding is dit een T1a-tumor; tot deze groep behoren echter slechts de tumoren met normale beweeglijkheid. De T.N.M.-classificatie heeft derhalve voor deze tumoren geen plaats; zij komen echter wel degelijk voor. Hetzelfde bezwaar geldt voor glottische tumoren met uitbreiding op twee stembanden en verminderde beweeg-

lijkheid; ook deze worden in deze indeling niet apart vermeld. Bij de supraglottische tumoren wordt in de groepen T1a, T1b en T2 in het geheel geen plaats ingeruimd voor het criterium beweeglijkheid.

Bij de glottische T2-tumoren worden de patiënten met normale en verminderde beweeglijkheid bij elkaar genomen. Naar analogie hiervan hebben wij bij de herclassificatie van de oude naar de nieuwe T.N.M.-indeling in de groepen T1a t/m T2 van alle drie regiones steeds de patiënten met normale en verminderde beweeglijkheid in dezelfde groep ingedeeld. Alle patiënten met opgeheven beweeglijkheid kwamen, ongeacht de uitbreiding van de tumor, in de T3-groep terecht. Met behulp van deze indeling kwamen de figuren 57 t/m 62 tot stand.

In het voorgaande is gebleken, dat tegen de nieuwe T.N.M.-classificatie enige bezwaren in te brengen zijn. Wij hebben ons afgevraagd of wellicht het onvoldoende rekening houden met de factor beweeglijkheid hieraan mede debet kon zijn. In een poging antwoord te vinden op deze vraag hebben wij het materiaal opnieuw volgens de nieuwe T.N.M.-classificatie ingedeeld, doch nu de patiënten met verminderde en opgeheven beweeglijkheid tezamen gevoegd; dit betekent dus, dat het aantal T3-tumoren sterk toeneemt. Zodoende konden wij twee groepen vergelijken, waarin de uitbreiding van de tumoren geheel identiek was en waarin alleen geselecteerd was op het criterium beweeglijkheid. In de eerste groep waren patiënten met verminderde beweeglijkheid gevoegd bij de patiënten met normale beweeglijkheid (zoals dus in de fig. 57 t/m 62), in de tweede groep waren zij ingedeeld bij de groep met opgeheven beweeglijkheid.

Indien wij de volgende symbolen invoeren:

- n = normale beweeglijkheid
- v = verminderde beweeglijkheid
- ⊙ = opgeheven beweeglijkheid

kunnen wij de indeling in de beide groepen schematisch als volgt weergeven:

Groep 1		Groep 2	
T1a	- n + v	T1a	- n
T1b	- n + v	T1b	- n
T2	- n + v	T2	- n
T3	$\left\{ \begin{array}{l} - T1a \odot \\ - T1b \odot \\ - T2 \odot \end{array} \right.$	T3	$\left\{ \begin{array}{l} - T1a - v + \odot \\ - T1b - v + \odot \\ - T2 - v + \odot \end{array} \right.$

In beide groepen werd nu een aantal identieke bewerkingen uitgevoerd en de resultaten hiervan werden met elkaar vergeleken.

De figuren 63 en 64 tonen voor groep 1 de percentages locale recidieven en regionale metastasen tijdens de follow-up-periode bij patiënten, die op het tijdstip van de eerste behandeling geen regionale metastasen hadden (N0), zowel bij supraglottische (Su) als bij glottische (G) tumoren in de verschillende T-groeperingen. De figuren 65 en 66 tonen hetzelfde voor groep 2.

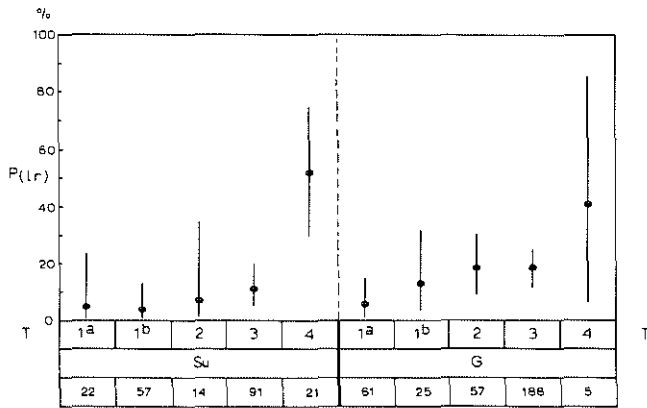


Fig. 63

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – $P(lr)$ – bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en nieuwe stadium-indeling (T1a, 1b, 2, 3, 4).

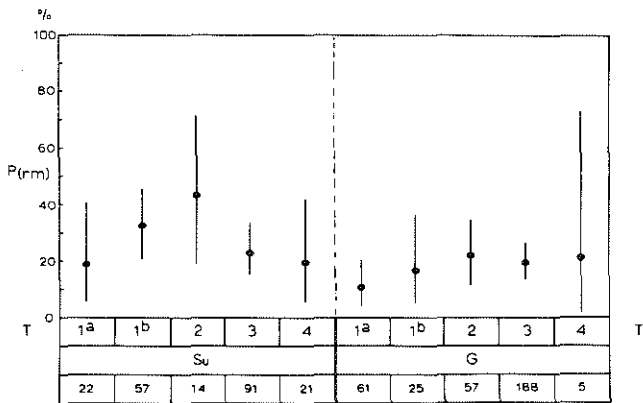


Fig. 64

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase – $P(rm)$ – bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en nieuwe stadiumindeling (T1a, ab, 2, 3, 4).

Wanneer wij letten op het lokale recidief gaat de voorkeur uit naar groep 1 (fig. 63). Hier stijgt het percentage bij opklimmende T-classificatie, althans bij de glottische tumoren; soms zijn er zelfs significante verschillen. In groep 2 (fig. 65) is het beeld veel grilliger; er valt niet veel zinnigs over te zeggen. Uiteraard is het

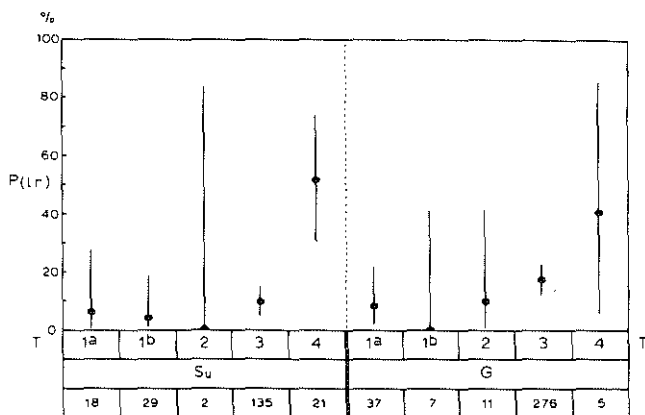


Fig. 65

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief — P (lr) — bij supraglottische (Su) en glottische (G) tumoren in N0. Onderv.: gemodificeerde U.I.C.C. 1972 (n ↔ v ⊙).

theoretisch ook nog mogelijk, dat er geen correlatie is tussen de uitgebreidheid van de tumor (waarvan de T-indeling een indicatie behoort te zijn) en het locale recidief; op klinische gronden is dit echter niet waarschijnlijk. Ook de literatuurgegevens wijzen in deze richting. Zo vonden Norris e.a. (1970) een hoge correlatie tussen tumoruitbreiding buiten de larynx en het optreden van een lokaal recidief na larynxexstirpatie.

Bij het beschouwen van de percentages regionale metastasen is het beeld in beide groepen grillig (fig. 64 en 66). Een voorkeur voor groep 1 of 2 valt hieruit niet af te leiden. Ook hierbij dient bedacht te worden, dat er mogelijkserwijs in het geheel geen verband bestaat tussen de uitgebreidheid van het proces en het optreden van regionale metastasen tijdens de follow-up-periode. Dit is nl. op klinische gronden heel wat minder onwaarschijnlijk; het is immers uit de literatuur bekend en ook in dit onderzoek gebleken, dat hier de regio van oorsprong van de tumor (glottisch of supraglottisch) de belangrijkste rol speelt.

Van de andere bewerkingen willen wij nog slechts vermelden de groep patiënten, bij wie zich tijdens de follow-up-periode noch een lokaal recidief noch een regionale metastase ontwikkelde $\{\bar{lr} \wedge \bar{rm}/N0\}$. Fig. 67 toont de percentages in de verschillende T-stadia in groep 1, Fig. 68 de percentages in groep 2. In groep 1 (fig. 67) springt alleen de supraglottische groep T3 eruit met een te gunstig percentage (dit is echter een zeer heterogene groep, zie elders!), anders zou er grosso modo van een dalende tendens gesproken kunnen worden van T1a naar T4, hoewel er bij de glottische tumoren nauwelijks argumenten aan te voeren zijn om de groepen T1a en T1b enerzijds en de groepen T2 en T3 anderzijds van

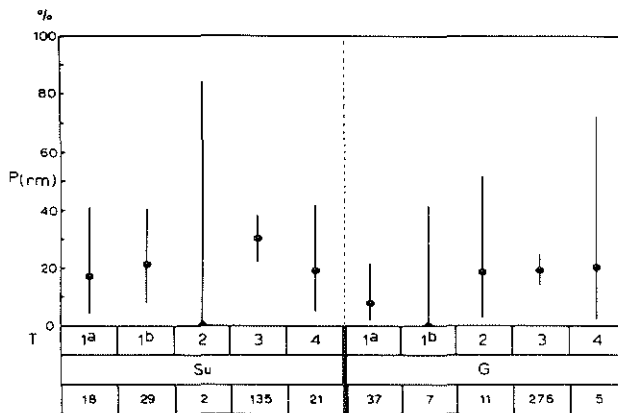


Fig. 66

De kans (met 95% B.G.) op reg. metastase tijdens de follow-up – $P(rm)$ – bij supraglottische (Su) en glottische (G) tumoren in N0. Onderv.: gemodificeerde U.I.C.C. 1972 ($n \leftrightarrow v \odot$).

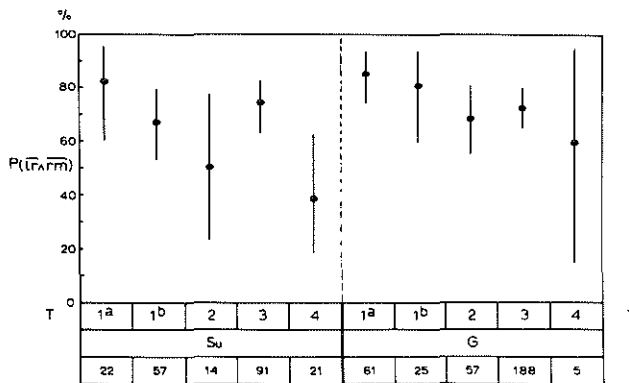


Fig. 67

De kans (met 95% B.G.) op geen loc. rec. \wedge geen reg. metastase – $P(\bar{r}/\bar{r}m)$ – bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en nieuwe stadiumindeling (T1a, 1b, 2, 3, 4).

elkaar te onderscheiden. Die dalende tendens is ook wel in groep 2 waarneembaar (fig. 68), echter iets minder duidelijk. Op grond van de getoonde – en ook nog een aantal andere – bewerkingen was het ons niet mogelijk een keus te maken tussen groep 1 (de oorspronkelijke T.N.M.-classificatie van 1972) en groep 2 (de door ons op grond van het criterium beweeglijkheid licht gewijzigde

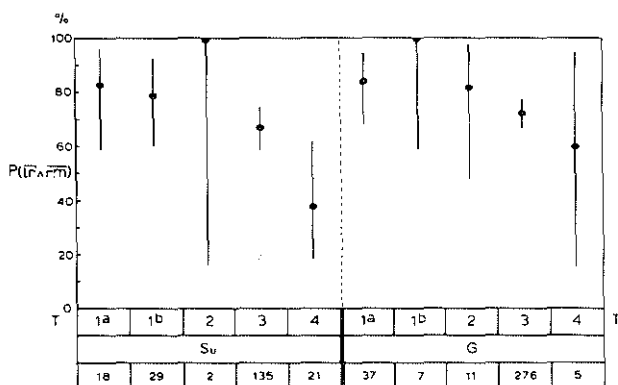


Fig. 68

De kans (met 95% B.G.) om geen lokaal recidief én geen reg. metastase tijdens de follow-up te krijgen – $P(Ir \wedge rm)$ – in N0.
Onderv.: gemodificeerde U.I.C.C. 1972 ($n \leftrightarrow v \odot$).

versie van die T.N.M.-classificatie). Het is dus in ieder geval niet zo, dat de door ons ingevoerde modificatie (verminderde en opgeheven beweeglijkheid samen in stadium T3) leidt tot een bevredigender toepassing van het T.N.M.-systeem. De oorspronkelijke classificatie (normale en verminderde beweeglijkheid tezamen tegenover opgeheven beweeglijkheid) geeft dan toch nog een beter aanvaardbaar resultaat, hoewel wij hiertegen de reeds genoemde bezwaren hebben.

Men zou als kritiek kunnen aanvoeren, dat de overlevingspercentages bij zulk een keus het belangrijkste kenmerk moeten zijn, daar onze twijfels over de T.N.M.-classificatie (zie blz. 104 en 106) juist de mogelijkheid tot prognose-stelling betroffen. Het is echter gebleken, dat de prognose in hoge mate bepaald wordt door het locale recidief en daarna door de regionale metastase (zie o.a. fig. 35). Wij hebben het daarom weinig zinvol geacht de bewerking in deze richting (onderscheid tussen groep 1 en 2) verder voort te zetten, nadat gebleken was, dat de gegevens betreffende het locale recidief en de regionale metastase niet tot verder resultaat leidden.

Zoals reeds eerder opgemerkt werd, is de T3-groep uit de nieuwe classificatie een moeilijk te hanteren verzameling. Het enige kenmerk, dat alle tumoren uit deze groep gemeen hebben, is de opgeheven beweeglijkheid; qua uitbreiding kunnen er echter grote verschillen zijn, nl. van T1a tot en met T2. Elders worden de gegevens van het klinisch onderzoek en het P.A.-onderzoek van het operatie-preparaat met elkaar vergeleken. Hierbij werd o.a. nagegaan, hoe de samenstelling van de klinisch als T3 geclassificeerde groep qua uitbreiding in werkelijkheid was. Het bleek, dat de supraglottische T3-tumoren in 3% een (1a)-uitbreiding hadden, in 41% een (1b)-uitbreiding, in 30% een (2)-uitbreiding en in 26% een

④-uitbreiding; in de groep glottische T3-tumoren was deze uitbreiding als volgt: 1a - 16%, 1b - 5%, ② - 60% en ④ - 19%.

Hoewel deze laatste gegevens, die gebaseerd zijn op onderzoek van het operatie-preparaat, hier niet geheel relevant zijn, daar het thans immers gaat over de klinische classificatie, is het toch wel duidelijk, dat de T3-groep een zeer heterogene groep is. Teneinde een juist inzicht in de T.N.M.-classificatie te verkrijgen hebben wij gemeend, dat het nuttig was, zowel de factor uitbreiding als de factor mobiliteit apart te onderscheiden. Voor de uitbreiding hebben wij de groepen 1a, 1b, 2 en 4 uit de T.N.M.-classificatie; uiteraard vervalt de groep 3, daar deze uiteenvalt in de groepen 1a, 1b en 2. Voor de mobiliteit gebruiken wij de reeds eerder genoemde symbolen n (normale beweeglijkheid), v (verminderde beweeglijkheid) en ④ (opgeheven beweeglijkheid). Om deze gemodificeerde T.N.M.-classificatie te toetsen werden de overlevingspercentages bepaald.

Voor de bepaling van deze overlevingspercentages (naar uitbreiding en mobiliteit) werd eerst weer de gemiddelde leeftijd in de verschillende sub-groepen bepaald (fig. 69). Ook nu weer werd gevonden, dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten met glottische tumoren hoger was dan van de patiënten met supra-glottische tumoren. Verder bleek, dat zowel voor de supra-glottische als de

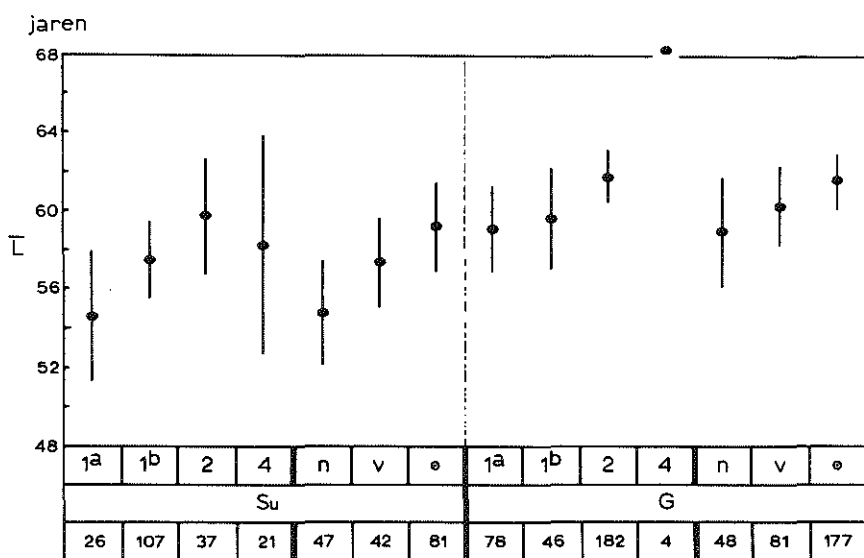


Fig. 69

De gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.) van patiënten met N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en klinische uitbreidheid (1a, 1b, 2, 4), klinische mobiliteit (n, v, ④).

glottische tumoren vrijwel steeds een correlatie aanwezig was tussen de gemiddelde leeftijd enerzijds en uitbreiding en mobiliteit anderzijds. Zowel bij toenemende uitbreiding als bij afnemende mobiliteit stijgt de gemiddelde leeftijd.

Fig. 70 toont de geobserveerde vijfjaarsoverlevingspercentages (O_5) bij supra-glottische (Su) en glottische (G) tumoren, onderverdeeld naar uitbreiding en mobiliteit; fig. 71 toont de kans op een normale vijfjaarsoverleving (I_5). De $P(I_5)$ daalt bij toenemende uitbreiding en bij afnemende mobiliteit. Dit laatste geldt echter alleen voor de supraglottische tumoren; er is echter geen reden onderscheid te maken tussen verminderde en opgeheven beweeglijkheid. In het voorgaande werd reeds vermeld, dat de U.I.C.C.-indeling van 1972 slechts in een enkele subgroep de verminderde beweeglijkheid apart noemt en deze dan samen neemt met de normale beweeglijkheid. Op grond van fig. 71 is men echter geneigd de verminderde en de opgeheven beweeglijkheid in één groep onder te brengen. In de glottische groep blijkt in het geheel geen verschil te bestaan tussen normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid.

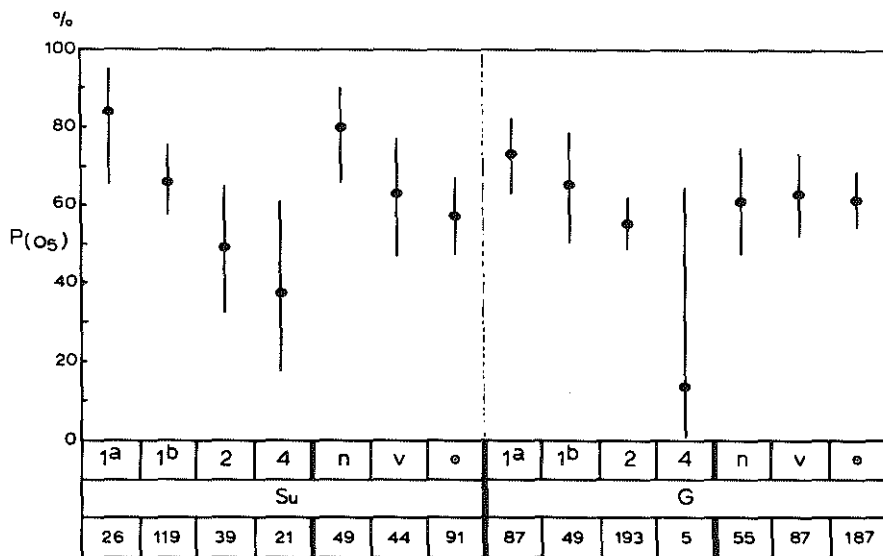


Fig. 70

De kans (met 95% B.G.) op een 5-jaarsoverleving – $P(O_5)$ – bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en klinische uitgebreidheid (1a, 1b, 2, 4), klinische mobiliteit (n, v, ⊙).

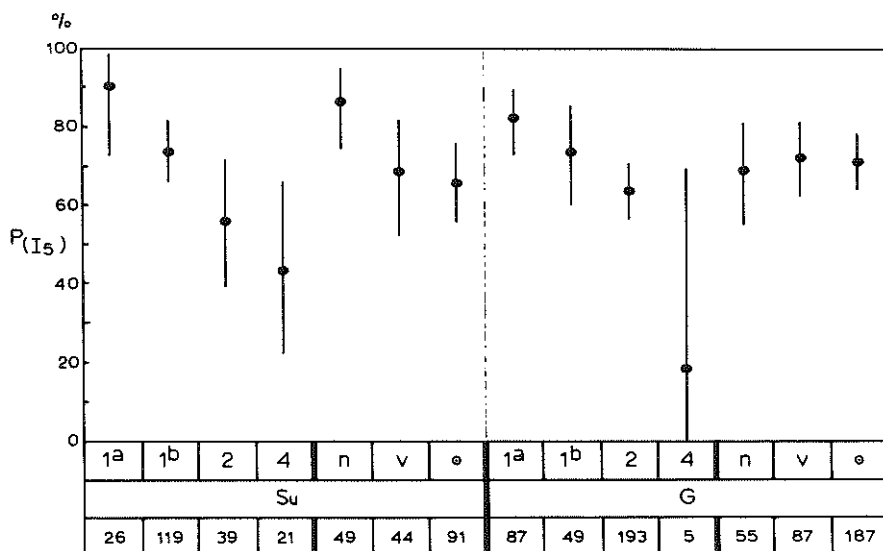


Fig. 71

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaars overleving – $P(I_5)$ – bij NO. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en klinische uitgebreidheid (1a, 1b, 2, 4) klinische mobiliteit (n, v, o).

Uit de figuren 70 en 71 blijkt, dat de overleving zowel bepaald wordt door de uitbreiding van de tumor als – althans voor de supraglottische tumoren – door de mobiliteit. Het is een onbegrijpelijke zaak, dat de mobiliteit geen invloed uitoefent in de groep glottische tumoren. Wij hebben ons dan ook afgevraagd welke van deze beide factoren het belangrijkste is. Dit wordt nader geanalyseerd in fig. 72. Het blijkt nu, dat, in dezelfde tumoruitbreiding bezien, de mobiliteit geen invloed heeft op de $P(I_5)$. Slechts in de uitbreidingen 1b en 2 van de supraglottische groep is een dalende tendens waarneembaar van normale via verminderde naar opgeheven beweeglijkheid; de verschillen zijn echter gering en niet significant. In de groep glottische tumoren is in uitbreiding 1a zelfs een stijging aanwezig van normale naar opgeheven beweeglijkheid. In de andere tumoruitbreidingen binnen deze groep is er geen enkele correlatie tussen beweeglijkheid en $P(I_5)$. Op grond van deze gegevens kunnen wij concluderen, dat bij onze patiënten de mobiliteit geen invloed heeft op de vijfjaarsoverleving. De betekenis van de mobiliteitsfactor komt elders nog ter sprake.

Door steeds dezelfde mobiliteit voor de verschillende tumoruitbreidingen met elkaar te vergelijken, kan men nagaan, of de uitbreiding – onafhankelijk van de mobiliteit – invloed heeft op de overleving. Fig. 72 toont, dat bij normale

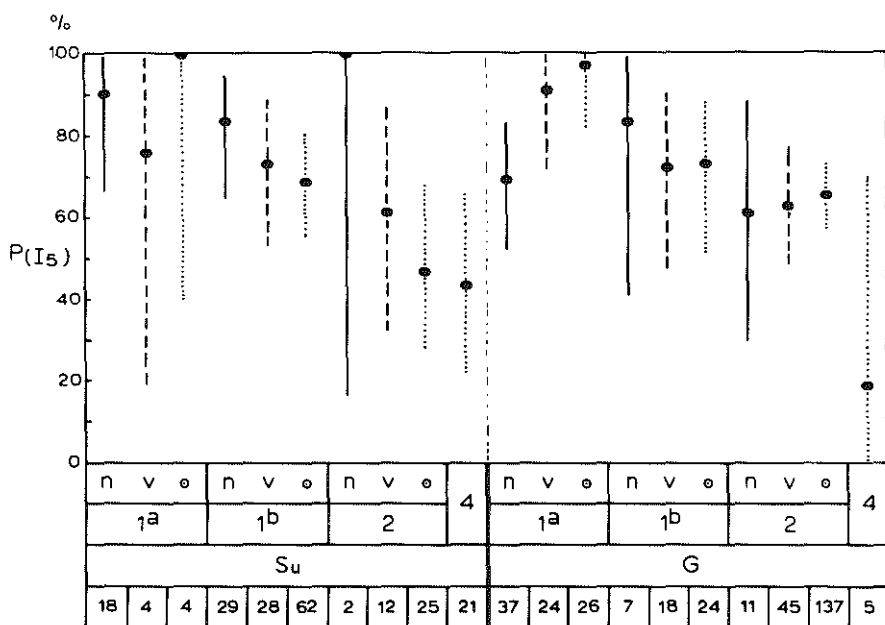


Fig. 72

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaars overleving = $P(I_5)$ – bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G) en klinische uitgebreidheid (1a, 1b, 2, 4) en klinische mobiliteit (n, v, o).

beweeglijkheid de $P(I_5)$ geen grote verschillen vertoont in de verschillende tumoruitbreidingen. Bij afnemende mobiliteit is een dalende tendens aanwezig bij toenemende tumoruitbreidingen. Bij opgeheven mobiliteit komt dit nog sterker tot uiting; hier zijn de verschillen in $P(I_5)$ meermalen statistisch significant. De conclusie luidt derhalve, dat de *uitbreiding* van de tumor wel invloed heeft op de overleving. Op grond van de analyse in fig. 72 kunnen wij concluderen, dat in fig. 71 de uitbreiding de belangrijkste rol speelt en dat de invloed van de mobiliteit op de $P(I_5)$ tot stand komt via de uitbreiding. Als deze laatste conclusie juist is, zal er een correlatie tussen tumoruitbreiding en mobiliteit moeten bestaan en wel in die zin, dat bij toenemende uitbreiding de mobiliteit sterk afneemt. Dit blijkt inderdaad het geval te zijn zoals fig. 73 duidelijk aantoont.

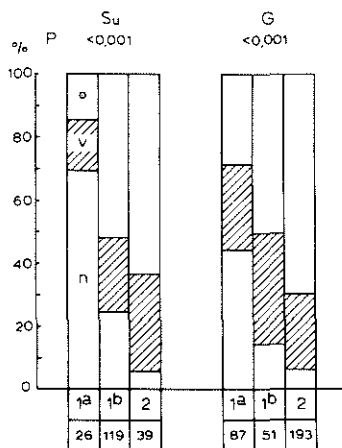


Fig. 73

Correlatie tussen klinische uitgebreidheid (1a, 1b, 2) en mobiliteit (n, v, ⊙) bij N0. Onderv.: supraglottisch (Su) en glottisch (G).

Samenvatting

De tot nu toe in dit hoofdstuk beschreven bewerkingen zijn verricht, omdat twijfel ontstaan was aan de juistheid van het T.N.M.-systeem. Eerst werden binnen de T-classificatie 2 groepen gevormd door de patiënten met een verminderde beweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft te voegen òf bij de patiënten met een normale beweeglijkheid òf bij de patiënten met een opgeheven beweeglijkheid. Dit leverde geen bevredigend resultaat op. Vervolgens werden de factoren mobiliteit en uitbreiding apart onderscheiden. Bij deze bewerking bleek, dat de overleving vooral beïnvloed wordt door de uitbreiding van het tumorproces. Op grond van deze bevindingen lijkt het weinig zinvol de T.N.M.-classificatie van 1972 verder te perfectioneren door mobiliteit en uitbreiding apart te vermelden. Dit werd immers gedaan met het doel hiermee de prognosestelling — en ook de onderlinge vergelijkbaarheid van verschillende patiëntenverzamelingen — te verbeteren. Dit blijkt echter niet te gelukken. De twijfels ten aanzien van de juistheid van de T.N.M.-classificatie 1972 blijven derhalve bestaan.

3. Nadere beschouwingen over de T.N.M.-classificatie (1972)

Deze hernieuwde classificatie werd opgesteld door de Task Force on Carcinoma of the Larynx of the American Joint Committee. De leden van deze groep ad hoc hebben in een publicatie in Cancer verslag uitgebracht over hun werkzaamheden (Smith e.a., 1973). De revisie kwam tot stand aan de hand van 1.645 ziektegeschiedenissen, afkomstig uit 19 ziekenhuizen in de United States. Ook uit dit materiaal bleek, dat de patiënten met supraglottische tumoren gemiddeld jonger waren dan de patiënten met glottische tumoren; het verschil was echter veel kleiner dan in onze verzameling patiënten; de gemiddelde leeftijden waren nl. 60 en 61 jaar.

De serie is niet geheel vergelijkbaar met de onze, daar zowel radiotherapeutische als chirurgische behandeling werd toegepast en in een klein aantal gevallen (39 slechts) een gecombineerde behandeling. Toch komen bij nadere bestudering van het artikel enige zaken naar voren, die ook voor ons onderzoek van belang zijn. Zeer opvallend is wel, dat bij supraglottische tumoren de vijfjaarsoverleving in de 1b-groep beter is dan in de 1a-groep; dit geldt zowel voor de bestraalde (80% vs 70%) als voor de geopereerde (83% vs 73%) patiënten. Niet vermeld wordt, of deze verschillen statistisch significant zijn. Bij de glottische tumoren zijn de resultaten in de 1a-groep iets beter dan in de 1b-groep; de verschillen zijn echter gering (bestraling: 94% vs 89%, operatie: 95% vs 91%). Terecht kan men zich derhalve afvragen, of de onderscheiding tussen 1a en 1b wel zin heeft.

Verder werden ook in dit onderzoek normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid apart genoteerd. Het bleek, dat bij de glottische 1a en 1b tumoren de vijfjaarsoverleving in deze drie mobiliteitsgroepen vrijwel niet verschilde. In de supraglottische groep was soms de overleving bij opgeheven beweeglijkheid het best! Ook in dit onderzoek derhalve uitkomsten, die zonder meer niet direct begrijpelijk zijn. Verder valt op, dat zelfs in dit grote patiëntenbestand de aantallen patiënten in de verschillende groepen klein zijn. Hierdoor is het eigenlijk niet goed mogelijk met de classificatie in deze onderverdeling te werken. Dit bezwaar werd ook reeds gevoeld bij de introductie van de oude T.N.M.-classificatie. In een publicatie van de toenmalige "Task Force" (Smith e.a., 1961) was te lezen: "The more than 30 possible combinations make an unnecessarily complex division of cases, and one that would usually divide the case material into numbers too small to be of significance. In a preliminary trial it was demonstrated, that lymphnode metastasis was the single most important factor in determining prognosis. On this basis, therefore, it was proposed, that the various T.N.M.-groupings be combined to divide cases into the usual 4 stages of disease". Deze indeling in 4 stadia wordt ook voor de nieuwe T.N.M.-classificatie gehanteerd en is schematisch weergegeven in tabel 17.

Tabel 17

	MO					M1
	T1a	T1b	T2	T3	T4	
N0	I	I	II	III	III	IV
N1a	I	I	II	III	III	IV
N1b	III	III	III	III	III	IV
N2a	I	I	II	III	III	IV
N2b	III	III	III	III	III	IV
N3	IV	IV	IV	IV	IV	IV

Bij kritische beschouwing blijkt, dat een verdere vereenvoudiging zeer goed mogelijk is. Steeds immers komen de groepen T1a en T1b in hetzelfde stadium terecht; dit geldt ook voor de groepen T3 en T4. Als men derhalve de indeling in vier stadia gaat hanteren, is onderscheid tussen zowel T1a en T1b als T3 en T4 niet meer nodig. Zodoende komt men tot de vereenvoudigde stadiumindeling van tabel 18.

Tabel 18

		MO			M1
		T1a, b	T2	T3, 4	
N0, a	N0, N1a, N2a	I	II	III	IV
Nb	N1b, N2b	III	III	III	IV
N3	N3	IV	IV	IV	IV

Ook deze indeling is echter voor verdere vereenvoudiging vatbaar. Het blijkt immers, dat alle patiënten met palpabele suspecte en nog niet gefixeerde halsklieren in stadium III komen. Wanneer men bedenkt, dat de classificatie o.a. bedoeld is als hulp voor de prognosestelling, lijkt deze simplificatie ontoelaatbaar; hiermee wordt immers gesuggereerd, dat de prognose voor patiënten met homolaterale, bilaterale en contralaterale mobiele halsklieren gelijk is, hetgeen niet het geval is. De indeling in stadia, zoals voorgesteld door de A.J.C., kan derhalve niet geaccepteerd worden. Na de invoering van de oude T.N.M.-classificatie heeft Norris (1963) reeds fundamentele kritiek op deze stadiumindeling geleverd. Deze kritiek is door de invoering van de nieuwe T.N.M.-indeling en stagering niet ontzenuwd. Anderzijds is het echter ook zo, dat de T.N.M.-classificatie door zijn uitgebreide verdeling in ondergroepen moeilijk hanteerbaar is.

Men vraagt zich af, of wellicht een geheel andere classificatie gewenst is, dit te meer, omdat uit het volgende zal blijken, dat tegen de T.N.M.-classificatie nog meer bezwaren aan te voeren zijn.

Zoals reeds elders vermeld, werd in het kader van dit onderzoek nagegaan, hoe betrouwbaar de klinische diagnose is, waar het de uitbreiding van het tumorproces betreft. Dit is mogelijk, doordat van een groot aantal patiënten met behulp van het operatiepreparaat kon worden bepaald, hoe de uitbreiding in werkelijkheid was. Dit deel van het onderzoek is elders beschreven. Enkele gegevens hieruit zijn echter ook voor het onderhavige onderwerp — de beoordeling van het T.N.M.-systeem — van belang, men zie hiervoor fig. 74; hierin worden afgebeeld de percentages vijfjaarsoverleving, gecorrigeerd voor de leeftijd (I_5) bij patiënten met supraglottische en glottische tumoren, die op het moment van behandeling geen regionale metastasen hadden (N0). Deze percentages zijn

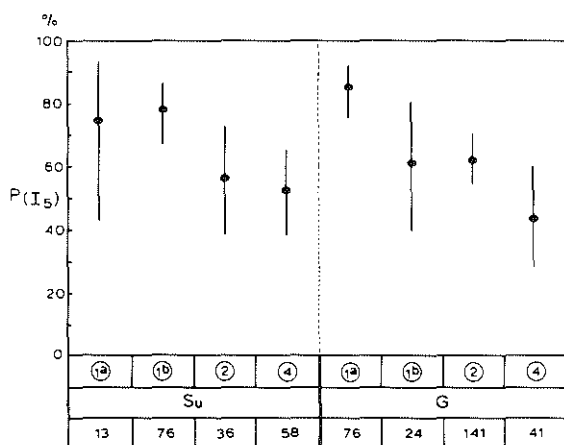


Fig. 74

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaarsoverleving — $P(I_5)$ — bij N0 als afhankelijke van P.A.-uitbreidheid (1a, 1b, 2, 4). Onderv.: Su en G.

bepaald in de vier uitbreidingsgroepen, 1a, 1b, 2 en 4, zoals ze door onderzoek van het operatiepreparaat zijn vastgesteld; dit laatste wordt aangeduid door een cirkel rondom het symbool: 1a, 1b, 2 en 4. Nu blijkt, dat op grond van de overlevingspercentages bij de supraglottische tumoren een onderscheid in 4 groepen allerm minst noodzakelijk is, daar immers de tumoruitbreidingen 1a en 1b tezamen gevoegd kunnen worden, alsook de uitbreidingen 2 en 4. Bij de glottische tumoren kan op grond van dezelfde redenering een onderverdeling in drie groepen tot stand komen, daar hier 1b en 2 tot 1 groep gemaakt kunnen

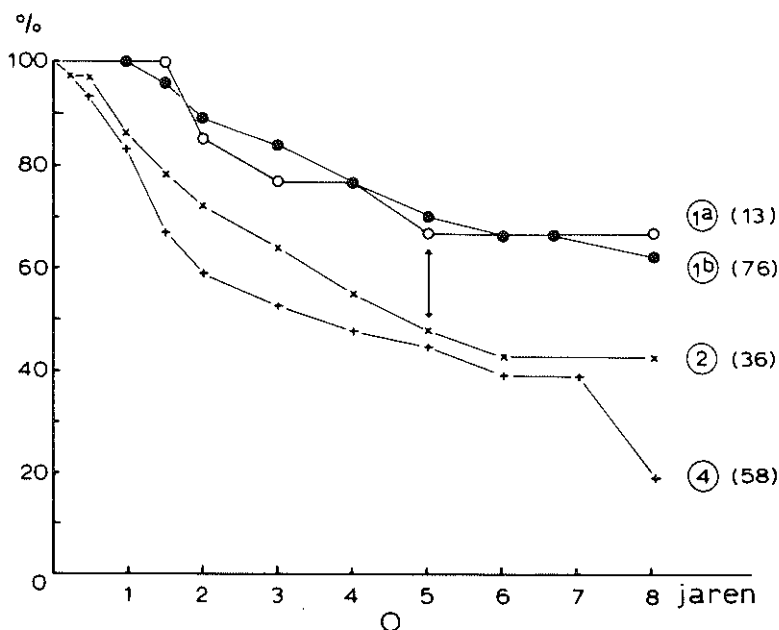


Fig. 75

Overlevingscurven van larynxpatiënten met N0, supraglottisch (Su). Onderv.: P.A.-uitgebreidheid ((1a), (1b), (2), (4)).

worden. De figuren 75 en 76 tonen dit zelfde nog eens aan met behulp van de overlevingscurven. Wij zien dus, dat bij verschillende tumoruitbreidingen de overleving ongeveer dezelfde is. Dit is een ernstig bezwaar tegen de T.N.M.-indeling, die immers mede bedoeld is als hulpmiddel voor de prognosestelling. Bij dit alles dient bedacht te worden, dat de overleving hier gerelateerd is aan de aan het operatiepreparaat vastgestelde tumoruitbreiding. De T.N.M.-classificatie is een klinische (preoperatieve) indeling, die niet altijd de werkelijke situatie weergeeft; in het hoofdstuk over de betrouwbaarheid van de klinische diagnose is uiteengezet, hoe vaak en op welke wijze de klinische beoordeling tekort schoot. Gesteld echter, dat de preoperatieve beoordeling voor 100% betrouwbaar zou zijn, dan nog heeft men te maken met een situatie zoals geschetst in de figuren 74 t/m 76, waaruit dus blijkt, dat het onderscheid tussen verschillende tumoruitbreidingen in sommige gevallen onnodig is. De conclusie uit deze bevinding moet zijn, dat de T.N.M.-indeling in zijn huidige vorm niet voldoet; dit geldt a fortiori als men bedenkt, dat deze indeling niet de werkelijke situatie weergeeft, doch deze slechts benadert.

Norris en Tucker e.a. (1970) gaan uitgebreid op deze problematiek in. Met behulp

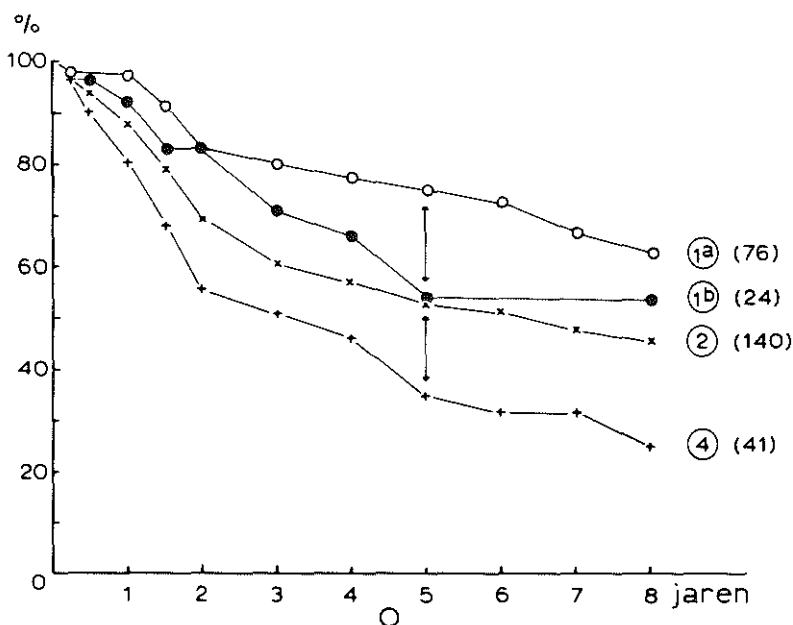


Fig. 76

Overlevingscurven van larynxpatiënten met N0, glottisch (G).
Onderv.: P.A.-uitgebreidheid ((1a), (1b), (2), (4)).

van de door Tucker (1961, 1963) gepubliceerde onderzoekstechnieken van de larynx door middel van seriecoupes komen zij tot de onderscheiding in P-stadia (P1, 2, 3 en 4), die een aanduiding zijn voor toenemende uitbreiding van de tumor in de diepte, in een richting loodrecht op het slijmvliesoppervlak. P1 is de meest oppervlakkige uitbreiding — alleen mucosa en submucosa —, P4 de diepste uitbreiding — tumor tot buiten de larynx. Zij vonden een goede correlatie tussen vijfjaarsoverleving en P-stadia, echter een slechte correlatie tussen vijfjaarsoverleving en T-stadia (T.N.M.-classificatie van 1962). De conclusie uit dit onderzoek is, — hoewel dit in het artikel niet zo duidelijk gesteld wordt — dat de (oude) T.N.M.-classificatie niet voldoet als indeling van het larynxcarcinoom.

In een volgend artikel (Tucker e.a., 1971) worden de P-stadia vergeleken met de T-stadia van de nieuwe T.N.M.-indeling (1972). Thans is er een betere correlatie tussen de vijfjaarsoverlevingspercentages van P2 resp. T2 en P3 resp. T3 (onderscheid tussen T1a en T1b wordt ook hier niet gemaakt en evenmin tussen N0 en N1). Deze waarneming is niet geheel in overeenstemming met onze bevindingen.

Samenvattend kunnen wij de volgende bezwaren tegen de T.N.M.-classificatie

inbrengen.

- verschillende T-stadia kunnen wat betreft de prognose samengevoegd worden.
- alle tumoren, die tot fixatie geleid hebben, worden in één groep ondergebracht, nl. T3, welke hierdoor qua uitbreiding zeer heterogeen wordt.
- een zelfde T-stadium kan bij een supraglottische tumor een veel grotere uitbreiding betekenen dan bij een glottische tumor.
- ook in grote series zijn de aantallen per groep klein; hierdoor komt men tot een indeling in vier stadia, waarbij verschillende groepen in één stadium zijn ondergebracht. Deze stadiumindeling is echter aanvechtbaar.

Zo valt het te begrijpen, dat de twee belangrijke doelstellingen van de T.N.M.-classificatie, nl. de mogelijkheid tot prognosestelling bij de individuele patiënt en de onderlinge vergelijking van verschillende series patiënten, onvoldoende gerealiseerd worden. Powell (1965), die overigens zelf wel de T.N.M.-classificatie gebruikt, verzucht dan ook: "Because of the variety of staging methods used in other reports, no attempt is made to compare these results with other published data".

Samenvatting

In de publicatie van de Task Force on Carcinoma of the Larynx, waarin de T.N.M.-classificatie 1972 nader besproken wordt, komen een aantal onvolkomenheden van deze indeling naar voren. Het feit, dat ook bij een groot patiëntenbestand het aantal patiënten in de ondergroepen klein is, leidt tot een indeling in 4 stadia. Hierdoor ontstaat echter een ontoelaatbare simplificatie. Ook wanneer in ons patiëntenbestand in plaats van de klinische indeling de indeling volgens P.A.-onderzoek gehanteerd wordt, blijven de bezwaren tegen de T.N.M.-classificatie bestaan. Wellicht is een andere indeling meer geschikt. Daarom zal in het volgende deel van dit hoofdstuk een aantal andere indelingen besproken worden.

4. Bespreking van andere indelingen

Voordat de T.N.M.-classificatie werd ingevoerd, waren reeds verschillende indelingsschema's voor het larynxcarcinoom bekend. Deze waren in het algemeen minder gedetailleerd en gemakkelijker te hanteren voor de klinicus. Zo onderscheiden Pietrantonio en Fior (1958) de volgende vier stadia.

stadium 1: oppervlakkige tumor met normale beweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft en zonder palpabele halsklieren.

stadium 2: infiltrerende tumor met verminderde of opgeheven beweeglijkheid, doch zonder palpabele klieren.

stadium 3: tumoruitbreiding over meer dan 1 regio of tumor in stadium 1 of 2, maar dan met palpabele, niet gefixeerde klieren.

stadium 4: tumoruitbreiding buiten de larynx of tumor in stadium 1, 2 of 3 met gefixeerde klieren of afstandsmetastasen.

Ook zij verdeelden de larynx in drie regiones, nl. supraglottisch, glottisch en subglottisch.

Ogura e.a. (1960) — zie ook Powers (1961) en Mac Gavran (1961) — onderscheidt 4 groepen:

- I - glottisch — tumor is beperkt tot de ware stemband
- II - infraglottisch — tumor in de glottische en subglottische regio
- III - supraglottisch — tumor van valse stemband en/of laryngeale zijde van de epiglottis
- IV - transglottisch — tumor omvat de sinus Morgagni en breidt zich zodoende uit over 2 of 3 van bovengenoemde localisaties.

Het voor de klinicus direct in het oog springende voordeel is, dat deze indeling gebaseerd is op de uitbreiding van de tumor op het moment, dat de patiënt voor het eerst onderzocht wordt; hierdoor is het niet nodig, dat getracht wordt de plaats van oorsprong vast te stellen, hetgeen bij grote tumoren vaak een moeilijke en wat speculatieve zaak is. Deze tumoren worden immers alle transglottisch genoemd.

Ogura beschrijft een toeneming van het percentage regionale metastasen van groep I naar groep IV. Hij vond de volgende percentages:

glottisch	— 0%
infraglottisch	— 19%
supraglottisch	— 33%
transglottisch	— 52%

Hij wijst erop, dat het percentage in de transglottische groep gelijk is aan de som van de percentages in de infra- en supraglottische groepen en ziet hierin een belangrijke steun voor zijn classificatie. Dit feit zou immers geheel in overeenstemming zijn met de uit de anatomie bekende gegevens betreffende de lymph-drainage van de larynx. De drainage vanuit het supraglottische gebied vindt immers plaats naar andere lymphklieren dan die vanuit het infraglottische gebied, met het zuiver glottische gebied als scheiding (Pressmann e.a., 1961; Welch, 1964).

In de artikelen van Powers en Mac Gavran worden de genoemde percentages nader geanalyseerd. Het blijkt te gaan over totaal 96 patiënten. De verdeling over de groepen en de aantallen regionale metastasen waren als volgt:

glottisch:	5 patiënten, waarvan 0 met regionale metastasen = 0%
infraglottisch:	27 patiënten, waarvan 5 met regionale metastasen = 19%
supraglottisch:	39 patiënten, waarvan 13 met regionale metastasen = 33%
transglottisch:	25 patiënten, waarvan 13 met regionale metastasen = 52%

Het blijkt nu, dat de door Ogura toegepaste optelling van de percentages in de

infra- en supraglottische groepen ontoelaatbaar is. Deze beide groepen tezamen omvatten 66 patiënten, waarvan 18 regionale metastasen kregen, dit is 27%. Dit is dus een veel lager percentage dan gevonden werd in de transglottische groep (52%). Met deze kritiek vervalt een belangrijk argument ten gunste van de indeling volgens Ogura, hetgeen uiteraard niet behoeft te betekenen, dat deze classificatie in het geheel geen waarde zou hebben.

Struben (1957, 1961) onderscheidt eveneens de drie regiones (supraglottisch, glottisch en subglottisch), alsmede een viertal stadia, waarvan stadium I en II overeenkomen met stadium 1 en 2 van Pietrantonio en Fior. In stadium III is er uitbreiding van de tumor buiten de larynx en/of palpabele, mobiele halsklieren. Stadium IV betekent doorgroei in de huid en/of palpabele, gefixeerde halsklieren of metastasen op afstand. Bovendien wordt nog een indeling gemaakt naar macroscopisch aspect, nl. papillomateuze (exophytische), infiltratieve of ulce-reuze vorm.

Stell en Maran (1972) menen, dat het T.N.M.-systeem met zijn 144 combinatie-mogelijkheden weinig praktische waarde heeft. Zij wijzen erop, dat het larynx-carcinoom zich manifesteert in vijf, goed van elkaar te onderscheiden beelden en komen op grond hiervan tot de volgende indeling:

1. tumoren van de laryngeale zijde van de epiglottis
2. tumoren van de plica aryepiglottica
3. glottische tumoren
4. transglottische tumoren
5. subglottische tumoren.

In deze vijf groepen zijn de locale tumoruitbreidingen en het metastaseringspatroon verschillend, hetgeen de behandelingswijze bepaalt. Deze indeling verschilt weinig van die van Ogura; de eerste twee groepen vormen tezamen de supraglottische groep van Ogura, terwijl diens infraglottische groep grotendeels samenvalt met de subglottische groep van Stell en Maran.

Zoals reeds vermeld, heeft de indeling van Ogura het voordeel, dat deze gebaseerd is op de uitbreiding van het tumorproces op het moment van onderzoek; hij schrijft: "it is based on where tumor is rather than a supposition as to where it began". Bovendien is ze eenvoudig en weinig gedetailleerd. Door deze voordelen lijkt de Ogura-classificatie te verkiezen boven de T.N.M.-indeling; dan moet echter wel kunnen worden aangetoond, dat ook in andere opzichten deze classificatie superieur is. Hierbij dient dan in de eerste plaats gedacht te worden aan de prognosestelling. Om hierover een indruk te krijgen, werden onze patiënten (voor zover mogelijk) opnieuw ingedeeld volgens de criteria van Ogura.

Als bezwaar tegen deze indeling kan direct reeds aangevoerd worden, dat een eventuele tumoruitbreiding buiten de larynx niet apart genoteerd wordt; in de T.N.M.-classificatie zijn dit de T4-tumoren. In de indeling volgens Ogura maakt het geen verschil of bijv. een epiglottistumor beperkt is tot de laryngeale zijde of

is doorgroeid naar de tongbasis; in beide gevallen wordt het proces geclassificeerd als supraglottisch. Zowel uit de literatuur als uit dit onderzoek is bekend, dat doorgroei buiten de larynx een ongunstige invloed heeft op de prognose. Het lijkt derhalve niet waarschijnlijk, dat de indeling volgens Ogura zonder verdere aanvullingen tot een bevredigend resultaat zal leiden.

De volgende figuren tonen gegevens betreffende de driejaarsoverleving (O_3), het locale recidief (lr), de regionale metastase (rm) en de afstandsmetastase (am) na classificatie van het patiëntenbestand volgens Ogura.

Hierbij betekent

- I : glottisch
- II : infraglottisch
- III: supraglottisch
- IV: transglottisch

Voor een oordeel over de prognose werd gelet op de driejaarsoverleving. Het is duidelijk, dat voor bijv. de beoordeling van verschillende behandelingswijzen of voor vergelijking van de behandelingsresultaten met die uit andere series de vijf- en tienjaarsoverleving een juister criterium is. In onze serie is de minimale follow-up-tijd drie jaar, zodat voor de bepaling van de driejaarsoverleving het gehele patiëntenbestand gebruikt kon worden. Het aantal patiënten, dat voor de beoordeling van de vijf- en tienjaarsoverleving in aanmerking komt is uiteraard beduidend kleiner. Uit het volgende zal blijken, dat de driejaarsoverleving een redelijk inzicht in de prognose geeft. Wij hebben dan ook dit criterium gehanteerd, omdat hierdoor ons totaal aantal patiënten zo groot mogelijk kon blijven.

Fig. 77 toont voor de patiënten, die op het moment van operatie geen regionale metastasen hadden (N_0) de percentages driejaarsoverleving en lokaal recidief in de verschillende groepen volgens Ogura en voor het totale aantal patiënten. De geobserveerde driejaarsoverleving in de totale groep is 70%. De percentages in de groepen I en III zijn iets hoger (en vrijwel gelijk), de percentages in de groepen II en IV liggen iets lager en zijn eveneens gelijk. Dit betekent, dat de driejaarsoverleving — en hiermee gecorreleerd de prognose — geen aanleiding geeft groep I (glottisch) te onderscheiden van groep III (supraglottisch) of groep II (infraglottisch) van groep IV (transglottisch). Ditzelfde geldt voor de lokaal recidiefpercentages; ook hier zijn de waarden of gelijk (groep II en IV) of in ieder geval niet statistisch significant verschillend (groep I en III).

Verder valt naar aanleiding van deze figuur op te merken, dat in de groepen met een slechte O_3 het percentage lokaal-recidief hoog is (II en IV). Op klinische gronden is deze bevinding niet bevreemdend; bij de verdere bewerkingen kwam dit verband ook steeds naar voren. Elders komt dit uitgebreider ter sprake.

Fig. 78 geeft de percentages regionale metastasen en afstandsmetastasen aan tijdens de follow-up-periode. Het percentage regionale metastasen — $P(rm)$ — in de groepen II en IV is ook hier weer vrijwel gelijk en verschilt ook weinig van het percentage in de totale groep patiënten. Wel is er een groot verschil tussen de

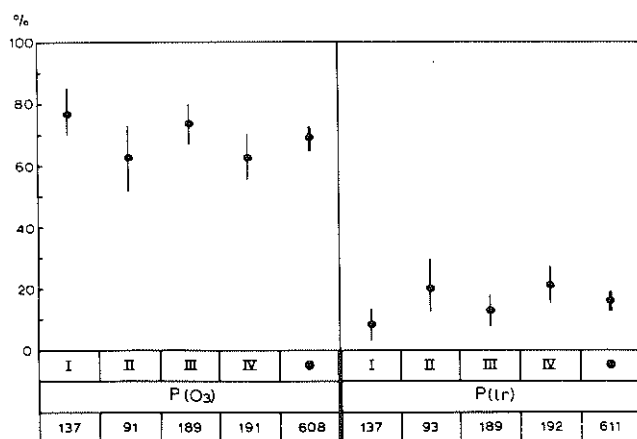


Fig. 77

De kans (met 95% B.G.) op een 3-jaarsoverleving – P(O₃) – en op lokaal recidief – P(lr) – bij N0. Onderv.: stadiumindeling van Ogura (I, II, III, IV).

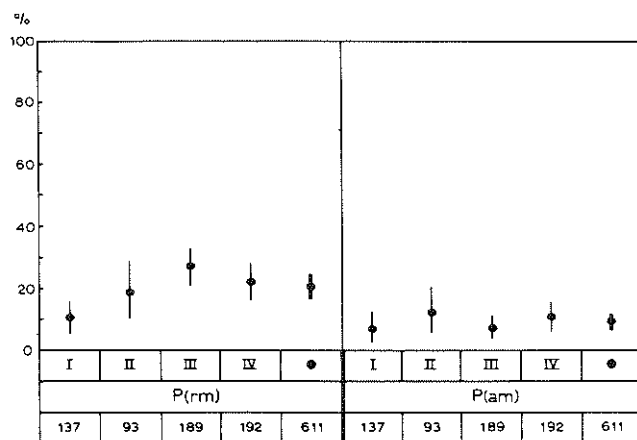


Fig. 78

De kans (met 95% B.G.) op reg. metastase tijdens de follow-up – P(rm) – en op afstandsmetastase – P(am) – bij N0. Onderv.: stadiumindeling van Ogura (I, II, III, IV)

groepen I en III. Dit is geheel in overeenstemming met de verwachting op klinische gronden: het percentage regionale metastasen is bij supraglottische tumoren beduidend hoger dan bij glottische tumoren. Het is echter in ons patiëntenbestand ook hoger dan bij de transglottische tumoren, hetgeen niet in overeenstemming lijkt met de gegevens van Ogura. Deze spreekt echter over het percentage regionale metastasen op het moment van behandeling (onze groep N1). Bij onze patiënten zijn deze gegevens voor de verschillende groepen:

I	—	0/137	=	0%
II	—	2/95	=	2%
III	—	44/233	=	19%
IV	—	18/210	=	9%

De bevindingen verschillen dus duidelijk van die van Ogura (blz.123). Te bedenken valt wel, dat zijn totaal aantal patiënten klein was, nl. 96 en dat de verdeling binnen zijn groep ook geheel anders was, nl. 5x glottisch (I), 27x infraglottisch (II), 39x supraglottisch (III) en 25x transglottisch (IV). Bovendien was voor al zijn patiënten de operatie (totale of supraglottische laryngectomie met halsklier-toilet) de eerste behandeling. Onze groepen S en C (resp. operatie wegens recidief na curatief bedoelde radiotherapie en geplande gecombineerde radiologisch/chirurgische behandeling) komen derhalve bij zijn patiënten niet voor. Vergelijking tussen beide groepen is dus niet mogelijk. Het percentage afstands-metastasen is in geen der vier groepen statistisch significant verschillend en schommelt rond de negen, het percentage, dat voor de groep als totaal gevonden werd. Zowel dit percentage als de gelijkmatige verdeling over verschillende ondergroepen, (welke deze ook zijn), is in overeenstemming met gegevens uit de literatuur en met de bevindingen uit dit onderzoek.

Voor ons doel — het beoordelen van de classificatie van Ogura — is fig. 77 van meer belang dan fig. 78. Immers, de driejaarsoverleving en het locale recidief geven de beste indruk over de prognose en juist deze mogelijkheid tot prognosestelling bepaalt onzes inziens de waarde van een indeling. Terecht kan men opmerken, dat de prognose toch mede bepaald wordt door het optreden van regionale metastasen na de operatie. Dit is zeker het geval; het is echter gebleken, dat de zwaarst wegende factor het locale recidief is. Eerst wanneer dit niet optreedt ($\bar{l}r$), gaat de regionale metastasering een rol spelen. Dit is elders uitvoerig beschreven. Verder dient niet uit het oog verloren te worden, dat het optreden van een lokaal recidief vooral gecorreleerd blijkt te zijn met de uitbreiding van het tumorproces (zie elders), dus eigenlijk met de T-factor, terwijl het optreden van een regionale metastase juist sterk bepaald wordt door de localisatie van de tumor — welke regio? —, ongeacht de uitbreiding. De indeling van Ogura brengt in wezen niets anders dan een wijziging van de factor T uit de T.N.M.-classificatie; ook in dit opzicht is het dus gerechtvaardigd bij de beoordeling van deze indeling vooral te letten op het locale recidief. Fig. 77 toont ons dan, dat er geen verschil is tussen groep II en groep IV, evenmin tussen

groep I en III. Fig. 78 toont, wat betreft de regionale metastasering, wat meer verschil tussen de vier groepen. Hierin kan men echter niet een argument ten gunste van de Ogura-indeling zien. Wel is er een duidelijk, zelfs significant verschil tussen de groepen I en III; dit wordt echter alleen veroorzaakt, doordat hier sprake is van twee verschillende regiones binnen de larynx, nl. glottisch en supraglottisch. Zodra er een uitbreiding is over meerdere regiones (II en IV), waardoor de localisatie niet meer de enige factor is, gaat het verschil verloren en komen de percentages vrijwel overeen met dat voor het totaal aantal patiënten. De gegevens uit de figuren 77 en 78 rechtvaardigen een positieve beoordeling van de onderhavige indeling dus niet.

In het voorgaande werd reeds de aandacht gevestigd op het feit, dat Ogura aan uitbreiding van de tumor buiten de larynx in zijn indeling geen aandacht schenkt (blz. 124). De volgende figuren tonen aan, dat deze factor de prognose wel degelijk beïnvloedt. Fig. 79 brengt dit in beeld voor de driejaarsoverleving. De letter d betekent: doorgroei buiten de larynx, het symbool \bar{d} stelt voor: geen doorgroei. De doorgroei werd beoordeeld door onderzoek van het operatiepreparaat; doordat bij een aantal patiënten het histologisch onderzoek van de verwijderde larynx niet of in onvoldoende mate verricht werd, is het totaal aantal patiënten, bij wie de factor d beoordeeld kon worden, slechts een deel van het gehele patiëntenbestand, nl. 487 op een totaal van 708. Het aantal patiënten, waarbij op *klinische gronden* een uitspraak gedaan werd over het al of niet aanwezig zijn van tumorgroei buiten de larynx, was veel groter. Het is echter gebleken, dat juist deze factor door de klinicus vaak onjuist beoordeeld werd (zie

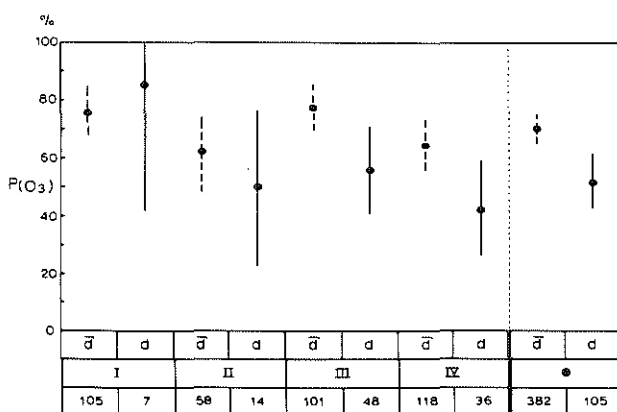


Fig. 79

De kans (met 95% B.G.) op een 3-jaarsoverleving — $P(O_3)$ — als afhankelijke van P.A.-loc. compl. (\bar{d} - d) bij N0. Onderv.: stadium-indeling van Ogura (I, II, III, IV)

het hoofdstuk "De betrouwbaarheid van de klinische waarneming"). Wij hebben het derhalve juist geoordeeld slechts die patiënten, van wie het P.A.-verslag van het operatiepreparaat bekend was, in dit deel van het onderzoek op te nemen. In de gehele groep wordt de O_3 sterk beïnvloed door tumorgroei buiten de larynx (fig. 79): zonder doorgroei (\bar{d}) is het percentage 71, met doorgroei (d) 52. Dit verschil is statistisch significant en wordt vooral veroorzaakt door de groepen III en IV, waarin eveneens statistisch verschillende percentages gevonden worden.

Fig. 80 toont, dat voor het locale recidief de bevindingen dezelfde zijn: statistisch significant verschillende percentages, afhankelijk van tumorgroei buiten de larynx; ook hier wordt het totaalbeeld vooral beïnvloed door de groepen III en IV.

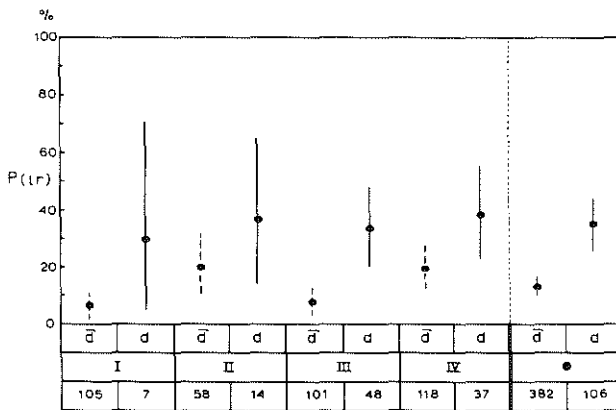


Fig. 80

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – $P(lr)$ – als afhankelijke van P.A.-loc. compl. (\bar{d} -d) bij N_0 . Onderv.: stadiumindeling van Ogura (I, II, III, IV)

Uit fig. 81 blijkt, dat de factor d bij het optreden van de regionale metastase geen doorslaggevende betekenis heeft. Weliswaar ligt het percentage bij tumorgroei buiten de larynx iets hoger (nl. 27% tegenover 20% bij patiënten zonder doorgroei), maar dit verschil is echter niet statistisch significant. Ook in de vier ondergroepen wordt nergens een significant verschil gevonden. Dit wekt geen verwondering, daar bij het optreden van de regionale metastase immers vooral de localisatie van de tumor van betekenis is en niet de uitbreiding (T-factor uit de T.N.M.-classificatie), waarvan juist de factor d een uitdrukking is.

Bij de afstandsmetastase (am, fig. 82) is de invloed van doorgroei buiten de larynx minder duidelijk. Alleen in groep IV wordt een significant hoger percen-

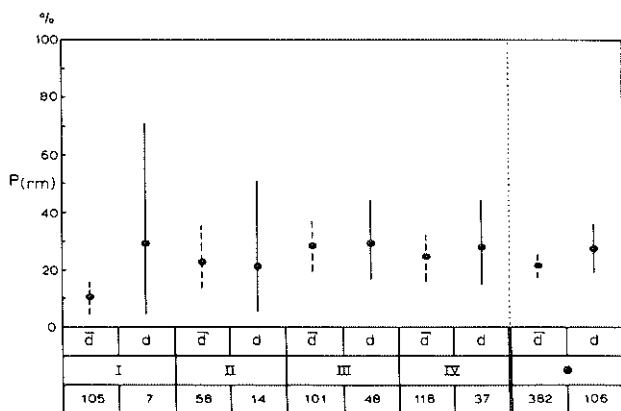


Fig. 81

De kans (met 95% B.G.) op reg. metastase tijdens de follow-up — $P(rm)$ — als afhankelijke van P.A.-loc. compl. (\bar{d} -d) bij N0. Onderv.: stadiumindeling van Ogura (I, II, III, IV)

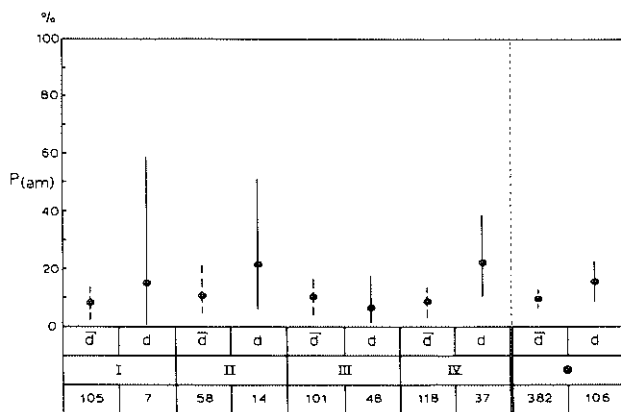


Fig. 82

De kans (met 95% B.G.) op afstandsmetastase — $P(am)$ — als afhankelijke van P.A.-loc. compl. (\bar{d} -d) bij N0. Onderv.: stadiumindeling van Ogura (I, II, III, IV)

tage gevonden. In alle andere groepen en ook in het totale patiëntenbestand zijn deze verschillen niet statistisch significant; in groep III is het percentage bij doorgroei zelfs iets gunstiger. Dit heeft echter geen betekenis, gezien het geringe verschil (6 en 10%), dat bovendien niet statistisch significant is.

Uit het voorgaande moet wel de conclusie getrokken worden, dat Ogura ten onrechte geen aandacht schenkt aan het al dan niet aanwezig zijn van tumoruitbreiding buiten de larynx. Theoretisch zou het echter mogelijk kunnen zijn, dat dit verschijnsel zich slechts voordoet in één of twee van de vier onderverdelingen van zijn classificatie. In dit geval zou het als het ware onbewust en ongemerkt de factor d toch nog in de beoordeling verwerkt geweest zijn. Om dit na te gaan werd in de vier ondergroepen het aantal patiënten met tumorgroei buiten de larynx bepaald. De percentages zijn afgebeeld in fig. 83; hierin geeft de hoofdletter D de percentages aan, zoals gevonden bij het klinisch (preoperatieve) onderzoek, de kleine letter d geeft de resultaten aan van de bevindingen bij onderzoek van het operatiepreparaat.

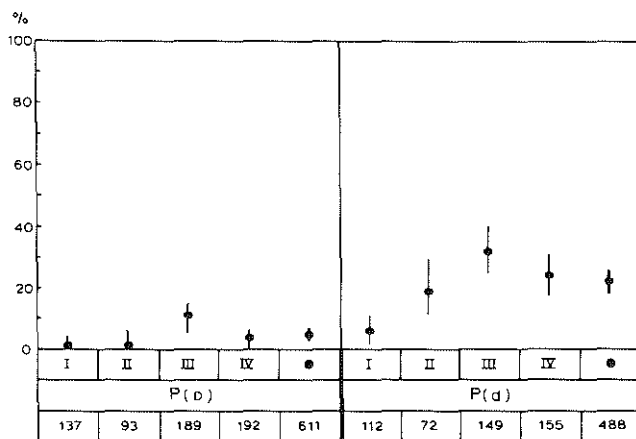


Fig. 83

De kans (met 95% B.G.) op klin. doorbraak — P(D) — en op P.A. doorbraak — P(d) — bij N0. Onderv.: stadiumdeling van Ogura (I, II, III, IV)

Afgaande op de klinische beoordeling (linker deel van de figuur), zou men inderdaad tot de conclusie komen, dat tumorgroei buiten de larynx vooral optreedt in één ondergroep, nl. groep III (supraglottisch): het percentage, 11, is hier significant hoger dan in de andere ondergroepen en ook hoger dan in het totale aantal patiënten. Het lijkt er derhalve op, dat het verwijt, dat Ogura geen rekening houdt met tumorgroei buiten de larynx, niet terecht is. Het rechter deel van de figuur geeft echter een geheel ander beeld; dit zijn de percentages, zoals ze gevonden zijn door onderzoek van het operatiepreparaat. Nu blijkt, dat in werkelijkheid in groep III weliswaar het hoogste percentage gevonden wordt, doch dat ook in de groepen II en IV de percentages hoog zijn. Daar het

onderzoek van het operatiepreparaat de werkelijke toestand weergeeft, moet geconcludeerd worden, dat tumoruitbreiding buiten de larynx in alle vier ondergroepen voorkomt, zij het in wisselende mate. Daar dit fenomeen een belangrijke invloed heeft op de prognose — hetgeen in het voorgaande werd aangetoond — dient hiermee bij de indeling van het larynxcarcinoom rekening gehouden te worden. Ten onrechte doet Ogura dit niet; ook dit is derhalve een argument tegen het gebruik van zijn classificatie.

Samenvatting

In dit gedeelte van het hoofdstuk over de classificatie van het larynxcarcinoom wordt een aantal indelingen besproken, die naast de T.N.M.-classificatie in gebruik waren of zijn. Een van deze indelingen, nl. die van Ogura, is om verschillende redenen aantrekkelijk. Bij toepassing op ons patiëntenbestand blijkt ook deze indeling echter niet geheel te voldoen. Daarom wordt in het volgende gedeelte van dit hoofdstuk een voorstel voor een nieuwe classificatie gedaan.

5. Voorstel voor een nieuwe classificatie

In het voorgaande werd een aantal bezwaren tegen de T.N.M.-classificatie aangevoerd; bovendien werd met behulp van een aantal bewerkingen van ons patiëntenbestand aangetoond, dat dit systeem inderdaad op belangrijke onderdelen niet bevredigend functioneert. Pogingen onzerzijds om door middel van enige verfijningen hierin verbetering te brengen, leverden onvoldoende resultaat op. Het is ook niet te verwachten, dat een verdere detaillering het systeem zal verbeteren. De volgende theoretische bespiegeling moge dit verduidelijken.

Het aantal verschillende "sites", waarop een larynxcarcinoom zich binnen en buiten het orgaan kan uitbreiden is 17 (zie blz. 89, hoofdstuk "De betrouwbaarheid van de klinische waarneming"). Gemakshalve wordt het feit, dat een bepaalde "site" tweezijdig kan voorkomen, buiten beschouwing gelaten. Wanneer men nu zou trachten het T.N.M.-systeem te vervolmaken door al deze verschillende "sites" apart in de beoordeling op te nemen zou men ruwweg over $2^{17} = \pm 130.000$ patiënten moeten beschikken. Dit is een in de praktijk onmogelijke zaak. Het T.N.M.-systeem laboreert nu reeds aan de te kleine getalmaat (zie Smith, 1973 en ook dit onderzoek). Men heeft dit ook wel ingezien en heeft daarom de stadiumindeling ingevoerd. Hierop is echter gerechtvaardigde kritiek mogelijk, zodat deze simplificatie onaanvaardbaar is. Een van de belangrijke oorzaken, waarop het systeem strandt, is de ver doorgevoerde onderverdeling. Vandaar dat onze belangstelling uitging naar een vereenvoudigde klinische in-

deling. Toetsing van een dergelijke indeling, nl. die van Ogura, bracht echter een nieuwe teleurstelling. Wel is het systeem eenvoudig; het is echter te onnauwkeurig om bijv. een voldoende inzicht te krijgen over de prognose. Indien dit niet lukt, is een vergelijking van volgens dit systeem ingedeelde patiëntenseries uit verschillende centra bij voorbaat zinloos, immers, men vergelijkt groepen, die in wezen niet met elkaar te vergelijken zijn. Het feit, dat Ogura geen rekening houdt met tumorgroei buiten de larynx, is hieraan in belangrijke mate debet.

Toen bleek, dat onze verschillende pogingen bestaande indelingen te verbeteren faalden, leek het ons verantwoord zelf te trachten tot een verantwoorde classificatie te komen. Hierbij ging het ons vooral om de *uitbreiding* van het tumorproces, de T-factor uit de T.N.M.-classificatie derhalve. Het verwerken van de gegevens betreffende regionale metastasen en metastasen op afstand op het moment van onderzoek, de factoren N en M, levert immers geen problemen op. Teneinde een zo zuiver mogelijk oordeel over de factor uitbreiding te verkrijgen, werden in dit deel van het onderzoek alleen opgenomen die patiënten, die op het moment van operatie geen regionale metastasen hadden (N0). Immers, bij het opstellen van een classificatie willen wij vooral letten op het prognosekarakter van een dergelijke indeling; indien op het moment van operatie reeds regionale metastasen aanwezig zijn (N1), beïnvloedt dit feit de prognose zeer (in ongunstige zin). Daarom moet men om de invloed van enkel en alleen de uitbreiding op de prognose te beoordelen — de T-factor derhalve — in het onderzoek alleen patiënten opnemen, bij wie andere factoren, die invloed hebben op de prognose (regionaire of afstandsmetastasen) afwezig zijn.

In deze N0-groep werd eerst nagegaan, of toeneming van het aantal "sites" waarover de tumor zich uitbreidde, invloed had op de prognose (uitgedrukt in driejaarsoverleving).

Tabel 19

N0-supraglottisch			
Aantal			P(O ₃)
"sites"	pat.	pat./O ₃	
1	15	12	0,80
2	60	50	0,83
3	66	47	0,71
4	29	13	0,45
5	11	5	0,45
Totaal	181	127	0,70

Tabel 20

N0-glottisch			
Aantal			P(O ₃)
"sites"	pat.	pat./O ₃	
1	97	75	0,77
2	99	67	0,68
3	55	26	0,47
4	20	9	0,45
5	8	5	0,63
Totaal	279	182	0,65

Tabel 21

N0-Rest			
Aantal			P(O ₃)
"sites"	pat.	pat./O ₃	
1	0	—	—
2	7	7	1,00
3	14	8	0,57
4	6	3	0,50
5	4	1	0,25
Totaal	31	19	0,61

De getallen in de tabellen 19 t/m 21 geven inderdaad een aanwijzing in deze richting; het aantal patiënten met een tumoruitbreiding over 6 of 7 "sites" is zo klein, dat het verwaarloosd kan worden. Aangezien uit deze tabellen niets blijkt over een eventuele tumorgroei buiten de larynx of over infiltratie in de diepte en andere factoren, die mogelijk van belang zijn in verband met de prognose, mag er niet te veel waarde aan gehecht worden. Het is anderzijds gelukkig ook niet zo, dat de klinische bevinding, dat de prognose mede bepaald wordt door de uitbreiding, er door gelogenstraft wordt.

Een van de oorzaken, dat in de T.N.M.-classificatie de aantallen klein zijn, is o.a. de onderverdeling in de drie regiones supraglottisch, glottisch en subglottisch (met binnen deze regiones weer een groot aantal onderverdelingen). Wij hebben ons afgevraagd, of dit inderdaad noodzakelijk is. Indien dit niet het geval zou zijn, biedt dit twee voordelen:

1e de aantallen per groep worden veel groter

2e bij grotere tumoren is het niet meer nodig na te gaan in welke regio ze ontstaan zijn.

Zoals bekend is dit laatste soms een speculatieve zaak en in enkele gevallen zelfs geheel onmogelijk. Op het eerste gezicht lijkt het echter geheel in strijd met de vanouds bekende klinische indruk, dat het wel degelijk verschil maakt, of men te maken heeft met bijv. een supraglottische of een glottische tumor. Men dient echter te bedenken, dat dit verschil voor een belangrijk deel veroorzaakt wordt door het al dan niet aanwezig zijn van regionale metastasen (in ons onderzoek de groep N1). Om de boven vermelde redenen valt deze groep echter buiten dit deel van ons onderzoek (blz. 133). Verder is het zeker zo — ook uit dit onderzoek zal dat blijken —, dat zuiver tot de (supraglottische of glottische) regio beperkt blijvende tumoren zich verschillend gedragen. Deze geven echter bij de classificatie geen moeilijkheden. De problemen treden vaak vooral op bij uitbreiding van de tumor buiten de regio en/of larynx. Van deze groep (grotere) tumoren hebben wij nagegaan, of het zinvol is de onderscheiding per regio te handhaven.

Hierbij hebben wij ons gebaseerd op de gegevens zoals deze verstrekt werden door de patholoog-anatoom (deze worden in dit onderzoek aangegeven door een kleine letter: a = supraglottisch, b = glottisch, c = subglottisch, enz.). Immers, aan het operatiepreparaat is de uitbreiding van de tumor het beste vast te stellen. De informatie, afkomstig van de klinicus (in dit onderzoek steeds aangegeven door een hoofdletter: A = supraglottisch, B = glottisch, C = subglottisch, enz.) is slechts een benadering van de werkelijkheid, in vele gevallen zeer juist, doch soms ook duidelijk afwijkend (dit probleem wordt besproken in het hoofdstuk over "De betrouwbaarheid van de klinische waarneming"). Daar niet van alle verwijderde larynges een P.A.-verslag beschikbaar was en het bovendien slechts gaat over de groep N0 en daarvan nog de grotere tumoren (uitbreiding buiten de regio), is het aantal patiënten tamelijk klein (totaal 150). Het is echter voldoende groot om er een belangrijke conclusie uit te trekken. Men zie hiervoor fig. 84. In deze figuur betekent d (= doorgroei) tumorgroei buiten de larynx. Voor de groepen ab (tumor over twee etages), abc (tumor over drie etages), abd (tumor over twee etages en buiten de larynx) en abcd (tumor over drie etages en buiten de larynx) werd de prognose bepaald, uitgedrukt in percentages drie-jaarsoverleving. De vier groepen bevatten resp. 74, 44, 15 en 17 patiënten. Iedere groep werd onderverdeeld naar de regio van oorsprong: supraglottisch of glottisch, zoals bepaald door de klinicus. Bij een restgroep van 22 patiënten was dit niet mogelijk; deze werd bij dit deel van het onderzoek derhalve niet meegere-

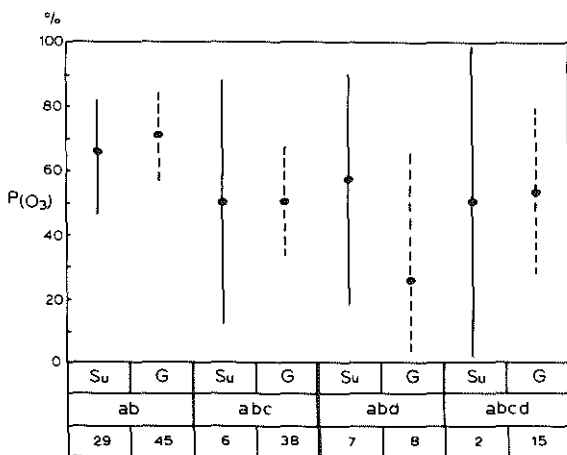


Fig. 84

3-jaarsoverlevingskans (met 95% B.G.) van supraglottische (Su) en glottische tumoren (G) in P.A. localisatiecomplexen bij N0 zonder extralaryngeale sites (ab, abc) en met extralaryngeale sites (abd, abcd)

kend. De groep ab bevatte 29 patiënten met een tumor, afkomstig uit de supraglottische regio, die zich uitbreidde in de glottische regio en 45 patiënten met een tumor, afkomstig uit de glottische regio, die zich uitbreidde in de supraglottische regio. De groepen abc, abd en abcd werden op dezelfde wijze onderverdeeld.

Het blijkt nu, dat in geen der vier groepen verschil in O_3 optreedt, wanneer de klinische onderverdeling naar regio van oorsprong wordt aangebracht. Dit betekent dus, dat de initiële localisatie geen prognostische betekenis heeft. Om bij het bovengenoemde voorbeeld ab te blijven: wanneer een tumor zich eenmaal heeft uitgebreid over de glottische en supraglottische larynx, maakt het voor de prognose niet meer uit, of hij oorspronkelijk in de glottische of in de supraglottische regio gelocaliseerd was. In de groep abd lijken er wel verschillen op te treden; de groep is echter klein en de verschillen zijn niet statistisch significant. De conclusie moet dus luiden: *bij deze grotere tumoren heeft de initiële localisatie geen prognostische betekenis*. Dit betekent dus, dat bij de verdere bewerking voor de tumoren, die zich uitbreiden buiten 1 regio, de localisatiecomplexen gehanteerd mogen worden en dat niet gelet behoeft te worden op de regio van oorsprong (door ons genoemd initiële localisatie). Wij spreken van localisatiecomplexen, wanneer de tumor zich heeft uitgebreid over meer dan een regio (supraglottisch, glottisch en/of subglottisch). Hierdoor worden de aantallen patiënten per groep groter. Tevens is men bevrijd van de plicht bij een groot tumorproces door middel van soms speculatieve deducties de initiële localisatie vast te stellen. Zoals vermeld, was dit één van de aantrekkelijke punten van de indeling volgens Ogura (zie blz. 123). Het blijkt nu, dat via een geheel andere argumentering, dit voordeel gehandhaafd kan blijven.

Nadat gebleken was, dat hantering van localisatiecomplexen geoorloofd was, werd de volgende redenering toegepast. Het doel van dit deel van het onderzoek is te komen tot een classificatie, waarin de uitbreiding van het tumorproces op zowel overzichtelijke als verantwoorde wijze is verwerkt. Het leek ons het meest logisch hierbij de volgende indeling te maken: eerst de uitbreiding binnen 1 regio — a en b — waarbij een verschil in oorsprong uiteraard wel betekenis kan hebben —, vervolgens uitbreiding over 2 regiones — ab en bc, daarna over drie regiones — abc. Bij de drie laatst genoemde uitbreidingen wordt dus geen rekening gehouden met de regio van oorsprong; wij hanteren de localisatiecomplexen. Vervolgens komt aan de beurt de uitbreiding buiten de larynx: d. Voor elk der groepen werd de prognose bepaald, uitgedrukt in driejaarsoverleving. Het blijkt nu, dat de O_3 inderdaad daalt in de voorgestelde volgorde; men zie hiervoor fig. 85. Op grond van deze figuur zou men dus kunnen komen tot een indeling in 6 groepen (a, b, ab, bc, abc en d), hetgeen een aanmerkelijke vereenvoudiging betekent in vergelijking met de T.N.M.-classificatie, die voor de T-factor 5 mogelijkheden kent voor elk der 3 regiones, in totaal dus 15.

Nogmaals wordt er op gewezen, dat dit alles gebaseerd is op bevindingen aan het

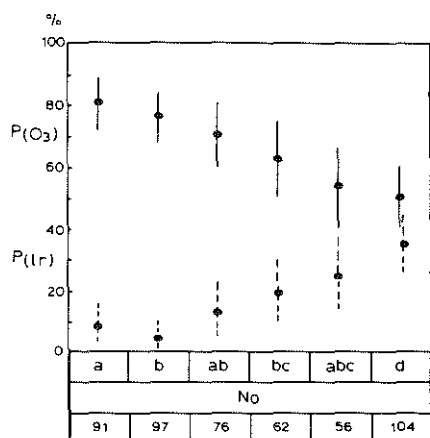


Fig. 85

De kans (met 95% B.G.) op 3-jaarsoverleving — $P(O_3)$ — en op lokaal recidief — $P(lr)$ —. Onderv.: P.A.-uitgebreidheid verticaal (a, b, ab, bc, abc) en horizontaal (d)

operatiepreparaat (kleine letters). Het is bekend, dat de klinische waarnemingen niet geheel in overeenstemming zijn met deze werkelijkheid. Het leek ons echter juist bij het opstellen van een classificatie uit te gaan van de werkelijke situatie. Deze mogelijkheid deed zich voor, doordat wij bij een groot aantal patiënten de beschikking hadden over zowel de klinische preoperatieve beoordeling als de postoperatieve bevindingen bij het operatiepreparaat. Vanuit deze werkelijke situatie terugdenerend, kan men trachten te ontdekken, waar en op welke wijze de klinische beoordeling te kort schoot. Het sluitstuk van een dergelijk onderzoek dient dan te zijn het aangeven van mogelijkheden ter verbetering van het preoperatieve onderzoek. Dit is in een ander hoofdstuk besproken.

Zoals elders reeds werd aangetoond, wordt de prognose in de eerste plaats bepaald door het locale recidief (blz. 65, hoofdstuk V, fig. 34 en 35). Indien in de voorgestelde indeling zou blijken, dat het percentage lokaal recidief stijgt, naarmate het percentage O_3 daalt, zou dit een argument ten gunste van deze indeling zijn. Dit blijkt inderdaad het geval te zijn, zoals fig. 85 eveneens aan- toont. Fig. 86 is het analogon van fig. 85, thans echter gebaseerd op de klinische gegevens (hoofdletters). Wellicht ten overvloede wordt er nog eens op gewezen, dat de beide figuren betrekking hebben op dezelfde groep patiënten, van wie dus zowel klinische als P.A.-gegevens bekend waren. Grosso modo is dezelfde trend waarneembaar, hetgeen een hoopgevende waarneming is, daar dit er op wijst, dat de preoperatieve beoordeling door de klinicus in veel gevallen juist geweest is. Bij nauwkeuriger vergelijking blijkt echter, dat er toch wel verschillen zijn. In fig. 85

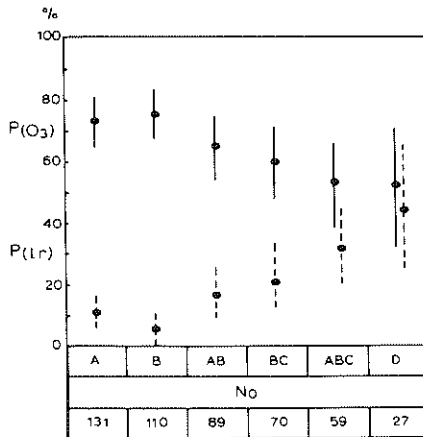


Fig. 86

De kans (met 95% B.G.) op 3-jaarsoverleving — \bullet $P(O_3)$ — en op lokaal recidief — \circ $P(lr)$ —. Onderv.: klinische uitgebreidheid verticaal (A, B, AB, BC, ABC) en horizontaal (D)

is het aantal patiënten met tumorgroei buiten de larynx (d) veel groter dan in fig. 86 (D), nl. 104 tegenover 27. Dit betekent dus, dat vooral de factor d vaak door de klinicus niet opgespoord is. In hoofdstuk VI is dit uitvoeriger geanalyseerd. Bij vergelijking van fig. 85 en fig. 86 blijkt verder, dat de groep patiënten, die klinisch als A was gediagnostiseerd (131 patiënten) slechts voor een deel werkelijk a was (90 patiënten). De groep a telt in totaal 91 patiënten. 1 hiervan was door de klinicus als B geclassificeerd, de overige 90 waren afkomstig uit de klinische groep A. Uit de klinische groep A blijven dus 41 patiënten over, die ten onrechte als A geclassificeerd waren. Deze patiënten hadden blijkens het onderzoek van het operatiepreparaat grotere tumoren, vaak zelf met groei buiten de larynx (d). Ditzelfde geldt eveneens voor de andere localisatiecomplexen. Van al deze klinische ondergroepen is de driejaarsoverleving bekend; om ons tot het gekozen voorbeeld te bepalen, deze is voor groep A 73%. We weten echter, dat van de 131 A-patiënten slechts 90 in werkelijkheid a waren. De 41 overige patiënten hadden in werkelijkheid de volgende tumoruitbreidingen: 5x ab, 6x abc, 27x ad en 3x abcd. Voor de andere groepen is deze indeling aan de hand van het P.A.-onderzoek eveneens bepaald. De gegevens betreffende deze indeling zijn te vinden in tabel 22.

Tabel 22

N0	P(O ₃)	A	B	AB	BC	ABC	D	P(lr)
a	0,81	90	1					0,08
b	0,77		97					0,04
ab	0,71	5	2	69				0,13
bc	0,63		5		56			0,19
abc	0,54	6		5	2	43		0,26
d	0,49	30	5	15	12	16	27	0,35
Totaal		131	110	89	70	59	27	

Indien het nu inderdaad juist is, dat de prognose bepaald kan worden met behulp van de door ons voorgestelde localisatiecomplexen, die immers gebaseerd zijn op het P.A.-onderzoek, dan moet het mogelijk zijn de O₃ van een *klinische* ondergroep (in ons voorbeeld 131 A-patiënten) te berekenen op grond van de O₃ van de samenstellende P.A.-localisatiecomplexen (in ons voorbeeld dus van 90 patiënten uit groep a, van 5 uit groep ab, van 6 uit groep abc, van 27 uit groep ad en van 3 uit groep abcd). Zo krijgt men, naast de geobserveerde O₃, gevonden bij de 131 patiënten, die klinisch als A geassocieerd waren (x), ook de verwachte

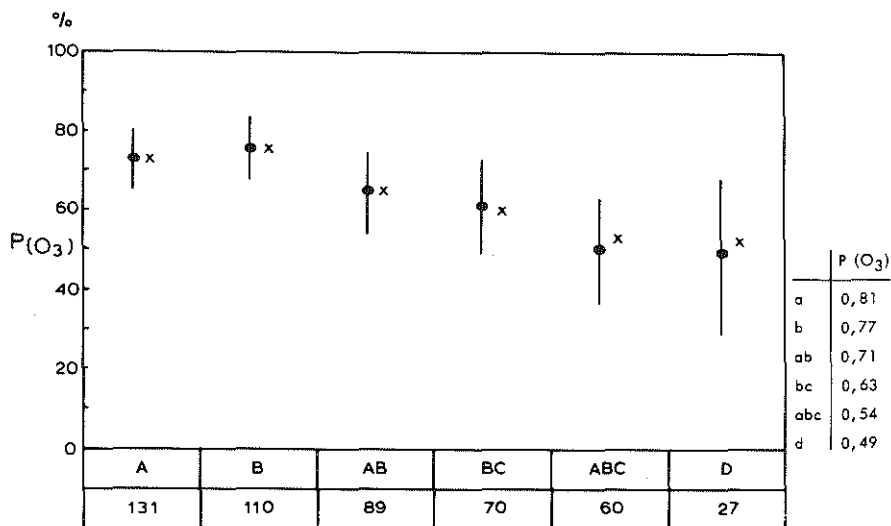


Fig. 87

Geobserveerde (x) en verwachte (φ met 95% B.G.) 3-jaaroverlevingskans van patiënten zonder reg. metastase bij de diagnose (N0) in de klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D). De verwachte P(O₃) is gebaseerd op de P(O₃) van de matrix der samenstellende P.A. localisatiecomplexen (a, b, ab, bc, abc, d)

O₃ bij deze 131 patiënten (•), berekend door de O₃ van elk der samenstellende P.A.-localisatiecomplexen te bepalen. Fig. 87 brengt deze twee percentages voor elk der klinische localisatiecomplexen in beeld. Het blijkt, dat er een zeer goede overeenstemming is, hetgeen dus betekent, dat de P(O₃) van de klinische localisatiecomplexen (een prognosekenmerk!) te berekenen is op grond van de samenstellende P.A.-localisatiecomplexen.

Een zelfde bewerking werd verricht voor het locale recidief, eveneens een, zij het zwakker, prognosekenmerk. Fig. 88 toont het resultaat; ook hier een grote mate van overeenstemming tussen waarneming (x) en berekening (•). Wel zijn er geringe verschillen; deze zijn echter nergens significant. Voor de klinicus zijn beide laatste bewerkingen van weinig belang. Hij heeft immers te maken met zijn klinische indeling (hoofdletters) en kan hooguit achteraf, wanneer door P.A.-onderzoek de werkelijke uitbreiding van het tumorproces bekend geworden is, zonodig zijn prognose herzien. Wij zien in deze bevindingen echter wel een argument ten gunste van de door ons in fig. 85 voorgestelde indeling in localisatiecomplexen. Wanneer immers een grote discrepantie tussen geobserveerde en berekende percentages gevonden zou zijn, zou dit betekenen, dat naast de

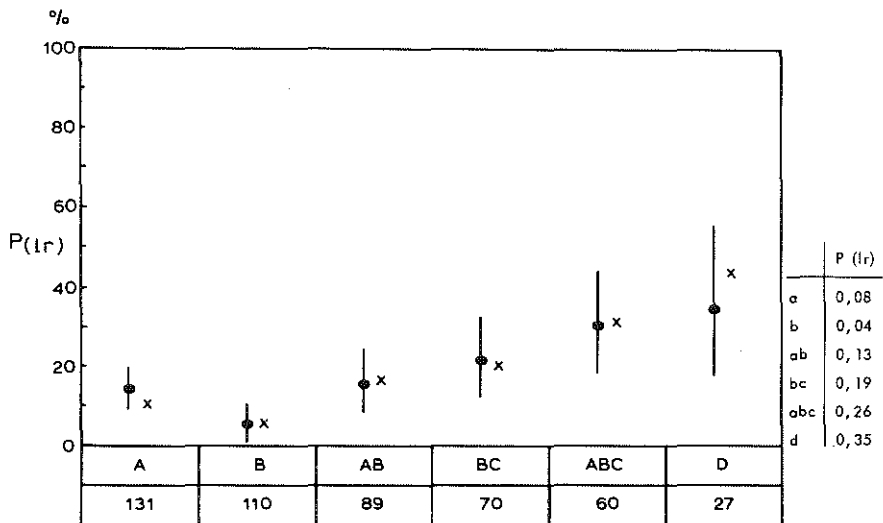


Fig. 88

Geobserveerde (x) en verwachte (• met 95% B.G.) kans op lokaal recidief — P(lr) — van patiënten zonder regionale metastase bij de diagnose (N0) in de klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D). De verwachte P(lr) is gebaseerd op de P(lr) van de matrix der samenstellende P.A. localisatiecomplexen (a, b, ab, bc, abc, d)

P.A.-localisatiecomplexen ook andere factoren een invloed op de prognose zouden uitoefenen. De grote mate van overeenstemming zien wij daarentegen als een aanwijzing ten gunste van de indeling in localisatiecomplexen. Voor de klinicus van meer belang is de vraag, hoe hij met behulp van de hem ter beschikking staande middelen, zijn klinische indeling zo veel mogelijk in overeenstemming kan brengen met de werkelijkheid. Dit aspect is besproken in het hoofdstuk over de betrouwbaarheid van de klinische waarneming. Resumerend kunnen wij vaststellen, dat op grond van de tot hiertoe bekend geworden gegevens een omwerking van de T-factor, zoals in fig. 85 voorgesteld, alleszins aanvaardbaar is.

Samenvatting

In het laatste deel van dit hoofdstuk wordt aangetoond, dat voor grote tumoren, die zich over meer dan 1 regio uitbreiden, de prognose — uitgedrukt in driejaars-overleving — gelijk is, ongeacht de regio van oorsprong. Dit geldt alleen voor tumoren zonder regionale metastasen op het moment van de operatie. Dit betekent, dat wij voor de indeling van deze grote tumoren gebruik mogen maken van de localisatiecomplexen (complexen van 2 of meer regiones). Zodoende is de volgende indeling tot stand gekomen:

- a — supraglottisch
- b — glottisch
- ab — supraglottisch + glottisch
- bc — glottisch + subglottisch
- abc — supraglottisch + glottisch + subglottisch
- d — buiten de larynx.

HOOFDSTUK VIII

EVALUATIE VAN DE VOORGESTELDE INDELING

1. Overleving en kans op lokaal recidief in de (klinische) localisatiecomplexen.

Teneinde de bruikbaarheid van de voorgestelde classificatie te toetsen hebben wij het patiëntenbestand op deze wijze ingedeeld en vervolgens voor de drie behandelingsmodaliteiten P, S en C, de $P(O_3)$ en de $P(Ir)$ bepaald, uiteraard in de groep N0. Bovendien werd voor het totale patiëntenbestand de vijfjaarsoverleving bepaald. Bij voorkeur zouden wij ook hierbij weer de *P.A.*-localisatiecomplexen gehanteerd hebben, omdat de op deze wijze verkregen gegevens betrekking hebben op de werkelijke tumoruitbreiding. In tweede instantie zou dan de bewerking herhaald kunnen worden met gebruikmaking van de *klinische* localisatiecomplexen; door een vergelijking, zoals reeds eerder gedemonstreerd bij fig. 85 en 86, zou dan nogmaals een indruk verkregen kunnen worden over de waarde van het preoperatieve oordeel van de klinicus.

Helaas ontbreekt in de groep C van de meeste patiënten het *P.A.*-verslag (zie tabel 23). Van de 68 patiënten uit de groep N0, die gecombineerde behandeld werden, werd slechts 23 maal het operatiepreparaat door de patholoog-anatoom onderzocht. Hierdoor is de hierboven geschetste werkwijze onmogelijk. Men dient zich echter te realiseren, dat ook wanneer het *P.A.*-verslag van alle patiënten in deze groep C wel bekend zou zijn, het toch niet verantwoord zou zijn volgens de beschreven methode te werk te gaan. Immers, ten gevolge van de voorbestraling kan een min of meer aanzienlijke tumorregressie optreden; dit maakt een vergelijking van de bevindingen van de patholoog-anatoom met die van de klinicus zinloos. Wij zullen dus noodgedwongen bij de volgende bewerkingen de *klinische* localisatiecomplexen hanteren, waarbij wij ons moeten realiseren, dat hierdoor wellicht onzuiverheden kunnen optreden; deze kunnen dan weer de oorzaak zijn van eventuele afwijkingen van de bevindingen in fig. 85.

De figuren 89 t/m 91 tonen de $P(O_3)$ en de $P(Ir)$ voor de drie behandelingsmoda-

Tabel 23

N0P								
PA	KL	A	B	AB	BC	ABC	D	?
	PA							
a		61						62
b			49					49
ab		4	2	44			2	52
bc			2		38		1	41
abc		6		4		29		39
d		18	4	7	5	11	15	60
?		13	3	9	9	6	1	57
		102	60	64	52	46	16	360

N0S								
PA	KL	A	B	AB	BC	ABC	D	?
	PA							
a		21	1					23
b			48					48
ab		1		24			2	27
bc			3		17			20
abc				1	2	5		8
d		12	7	7	6	10	1	43
?		4	18	3	6	5	1	43
		38	70	35	32	16	11	212

N0C								
PA	KL	A	B	AB	BC	ABC	D	?
	PA							
a		8						8
b								
ab				1				1
bc					1			2
abc						8		8
d			1	1			2	4
?		21	4	11	6	2	1	45
		29	5	13	7	11	3	68

N1								
PA	KL	A	AB	BC	ABC	D	?	
	PA							
a		18					1	19
ab		2	10					12
d		9	2	2	2	13		28
?		2	1		1	2	2	8
		31	13	2	3	15	3	67

Overzicht van alle gevallen.

Onderv.: toestand regionale klieren bij diagnose (N0-N1) en behandelingsmodaliteiten (P, S, C).

Klinische intralaryngeale (A, B, AB, BC, ABC) en extralaryngeale (D) localisatiecomplexen.

P.A. intralaryngeale (a, b, ab, bc, abc) en extralaryngeale (d) localisatiecomplexen.

liteiten in de verschillende klinische localisatiecomplexen. Het blijkt, dat de bevindingen van fig. 85 — afbeeldingen van P(O₃) en P(Ir) voor het *totale* patiëntenbestand, ongeacht de behandelingsmodaliteit, in de P.A.-localisatiecomplexen — zeer redelijk benaderd worden; de verschillen zullen, althans gedeeltelijk, veroorzaakt worden door de onnauwkeurigheid van de klinische beoordeling. De algemene tendens, het verloop van de curven in fig. 85 wordt echter in de figuren 89 t/m 91 goeddeels teruggevonden. Ook de bevinding, dat het percentage lokaal recidief stijgt, naarmate het percentage O₃ daalt, wordt bevestigd bij hantering van de klinische localisatiecomplexen. Deze verdere bewerkingen geven o.i. nieuwe steun aan de voorgestelde indeling.

Tenslotte werd de vijfjaarsoverleving berekend, ook weer in de voorgestelde *klinische* localisatiecomplexen. Het linker deel van fig. 92 toont de geobserveerde vijfjaarsoverleving (O₅). Het linker deel van fig. 93 toont de kans op een normale

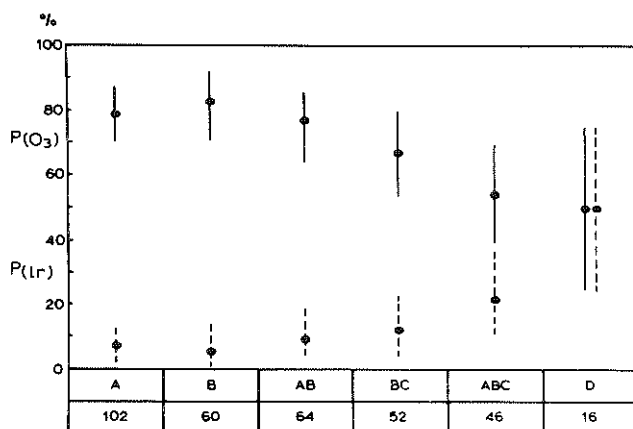


Fig. 89

De kans (met 95% B.G.) op 3-jaarsoverleving — \bullet $P(O_3)$ — en op lokaal recidief — \circ $P(lr)$ — van primair behandelde patiënten (P) zonder regionale metastase bij de diagnose (N0). Onderv.: klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D)

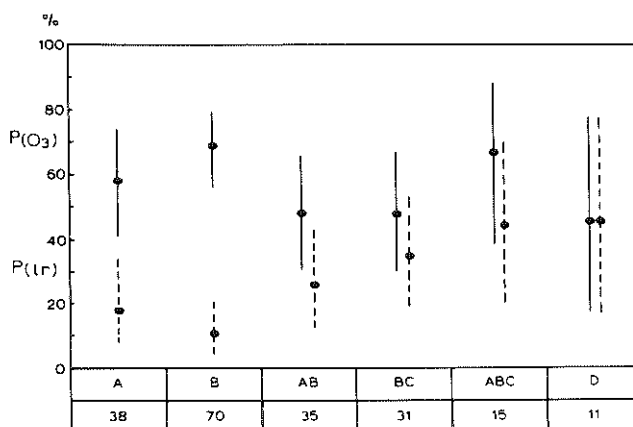


Fig. 90

De kans (met 95% B.G.) op 3-jaarsoverleving — \bullet $P(O_3)$ — en op lokaal recidief — \circ $P(lr)$ — van secundair behandelde patiënten (S) zonder regionale metastase bij de diagnose (N0). Onderv.: klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D)

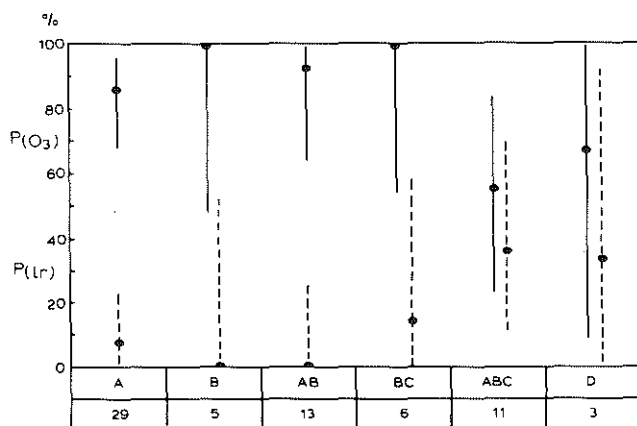


Fig. 91

De kans (met 95% B.G.) op 3-jaarsoverleving – $\phi P(O_3)$ – en op lokaal recidief – $\bullet P(Ir)$ – van gecombineerd behandelde patiënten (C) zonder regionale metastase bij de diagnose (N0). Onderv.: klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D)

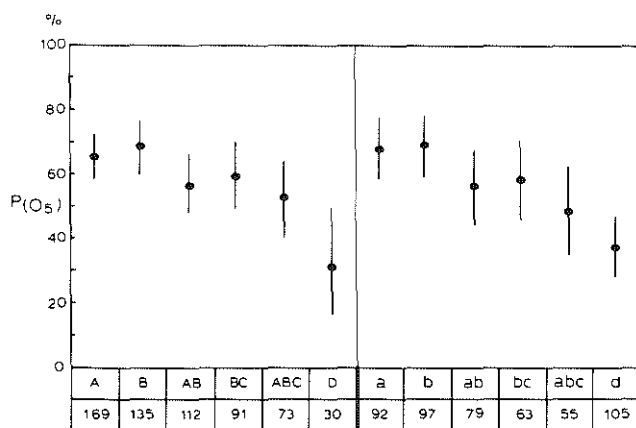


Fig. 92

5-jaarsoverlevingskans (met 95% B.G.) van patiënten zonder regionale metastase bij de diagnose (N0). Onderv.: klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D) en P.A. localisatiecomplexen (a, b, ab, bc, abc, d)

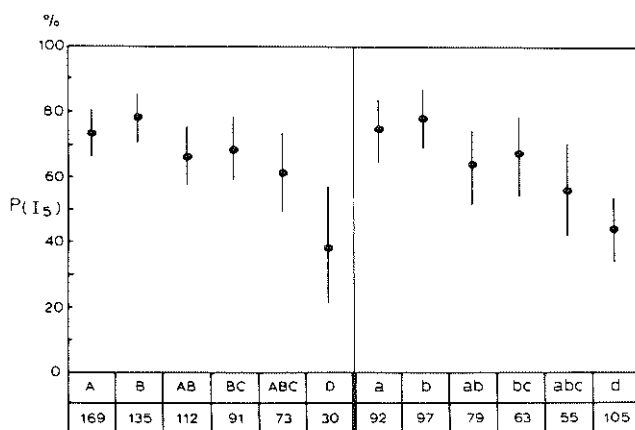


Fig. 93

De kans (met 95% B.G.) op een normale 5-jaarsoverleving – $P(I_5)$ – van patiënten zonder regionale metastase bij de diagnose (N0). Onderv.: klinische localisatiecomplexen (A, B, AB, BC, ABC, D). P.A. localisatiecomplexen (a, b, ab, bc, abc, d)

vijfjaarsoverleving (I_5) en wel voor het totale patiëntenbestand. Ook nu weer tonen de curven het reeds eerder gevonden verloop. De hoogste percentages worden gevonden in de groepen, die 1 regio betreffen, nl. A en B, waarbij het percentage in groep B iets beter is dan in groep A. Bij uitbreiding over twee regioes treedt een daling van het percentage op, een duidelijk verschil tussen AB en BC is er echter niet. Bij een verdere uitbreiding over drie regioes (ABC) daalt het percentage weer, echter in geringe mate. Uitbreiding buiten de larynx (D) leidt echter tot een duidelijk slechtere vijfjaarsoverleving. Opnieuw een argument voor de voorgestelde indeling.

In het rechter deel van de figuren 92 en 93 staan de O_5 en de I_5 afgebeeld van de patiënten, bij wie histologisch onderzoek van de verwijderde larynx verricht was. Uiteraard is het totale aantal patiënten nu kleiner. De percentages verschillen echter weinig met die uit het linker deel van de figuren. Op grond van deze beide figuren kan men zich afvragen of onderscheid tussen deze 6 localisatiecomplexen wel noodzakelijk is. De percentages voor de complexen a en b zijn immers vrijwel gelijk, zo ook de percentages van de complexen ab en bc. Door samenvoeging van deze complexen zou de indeling nog verder vereenvoudigd kunnen worden. Deze vereenvoudiging is echter ontoelaatbaar en wel om de volgende reden. De in fig. 92 en 93 getoonde percentages hebben betrekking op de groep N0. De overleving wordt echter in het totale patiëntenbestand in sterke mate mede bepaald door de groep N1, gevormd door de patiënten, die bij de operatie reeds een regionale metastase hadden. Deze patiënten zijn zeer ongelijkmatig

over de localisatiecomplexen verdeeld; in complex a bijv. zijn er relatief veel N1-patiënten, in complex b komen zij vrijwel niet voor. Dit komt in het vervolg van dit hoofdstuk nog nader ter sprake. Om deze reden is het gewenst de onderscheiding in de 6 localisatiecomplexen te handhaven.

Van "T.N.M.-zijde" kunnen hiertegen zeker bezwaren ingebracht worden. Met name kan opgemerkt worden, dat het onderscheid tussen T1a en T1b vervallen is; in de groepen a en b van de voorgestelde indeling worden immers alle tumoren van 1 regio bij elkaar gevoegd, ongeacht het feit of zij zich uitbreiden over 1 of meer "sites". Uit ons onderzoek is echter gebleken, dat dit geheel gerechtvaardigd is. Bovendien blijkt ook uit het verslag van de commissie, die de nieuwe T.N.M.-indeling samenstelde, de "Task Force on Carcinoma of the Larynx of the American Joint Committee", dat de onderscheiding tussen T1a en T1b weinig zinvol is (Smith e.a., 1973). Dit geldt zowel voor radiologisch als chirurgisch behandelde patiënten.

Samenvatting

De voorgestelde indeling werd toegepast op het totale patiëntenbestand, onderverdeeld naar behandelingsmodaliteit. Tevens werd de vijfjaarsoverleving berekend. Deze bewerkingen gaven steun aan de indeling in localisatiecomplexen.

2. De mobiliteit

Een tweede argument tegen de voorgestelde indeling kan zijn het feit, dat in het geheel geen rekening gehouden wordt met de beweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft. Van oudsher is het immers in de kliniek gebruikelijk aan dit symptoom een grote waarde te hechten. Uiteraard hebben wij ook in dit onderzoek getracht de waarde van dit verschijnsel te bepalen. Op blz. 101 haalden wij reeds gegevens uit de literatuur aan, die bezwaren bevatten tegen de oude T.N.M.-indeling, juist op grond van het geringe gewicht, dat toegekend werd aan de factor beweeglijkheid. Op blz. 101 e.v. stelden wij zelfs, dat de nieuwe T.N.M.-classificatie met deze bezwaren wel rekening hield, doch nog in onvoldoende mate; op blz. 106 werd dit nog eens onderstreept, terwijl in het vervolg een poging gedaan werd de T.N.M.-classificatie te verbeteren door het gehele patiëntenbestand nog eens opnieuw in te delen, waarbij niet alleen gelet werd op de factor uitbreiding (1a, 1b, 2 en 4), doch ook op de factor mobiliteit (n, v en \odot). Dit alles leidde echter niet tot een bevredigende oplossing. Wij kwamen echter wel tot de conclusie, dat de mobiliteit in ons patiëntenbestand geen invloed heeft op de prognose (blz. 114).

Omdat ons toch niet geheel duidelijk was welke rol de factor beweeglijkheid

speelt, hebben wij het patiëntenbestand nog eens op geheel andere wijze geanalyseerd. Wij hebben ons hierbij gerealiseerd, dat het eigenlijk niet verwonderlijk is, dat het kenmerk mobiliteit in de nieuwe T.N.M.-classificatie zo moeilijk te verwerken is. Ook wanneer in dit systeem verschillende modificaties aangebracht worden, blijft dit bezwaar bestaan, hetgeen uit het voorgaande duidelijk gebleken is. Dit komt onzes inziens, doordat met de T-factor niet alleen de uitbreiding van de tumor wordt aangeduid, doch ook de mobiliteit en de doorgroei (door ons aangeduid met d = tumorgroei buiten de larynx). De stadia T1a, T1b en T2 zijn aanduidingen van intralaryngeale tumoruitbreiding. In de groep T3 worden echter alle tumoren, die tot onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft geleid hebben, samengevoegd, ongeacht hun uitbreiding, die 1a, 1b of 2 kan zijn. In de groep T4 zijn alle tumoren gerangschikt, die zich buiten de larynx uitbreiden (onze factor d), ongeacht hun intralaryngeale uitbreiding of beweeglijkheid. In een poging de waarde van het kenmerk mobiliteit nader te analyseren, hebben wij voor het gehele patiëntenbestand, ingedeeld volgens de localisatiecomplexen, de onderlinge beïnvloeding van intralaryngeale tumoruitbreiding (T1a, T1b en T2 in de T.N.M.-classificatie), mobiliteit (T3) en tumorgroei buiten de larynx (T4) nagegaan.

Elders werd reeds aangetoond, dat de prognose slechter wordt, wanneer tumorgroei buiten de larynx optreedt (zie bijv. fig. 79 en 80). In de figuren 54 t/m 56 (hoofdstuk "De betrouwbaarheid van de klinische waarneming") hebben wij getracht een verband te leggen tussen de intralaryngeale tumoruitbreiding enerzijds en de tumorgroei buiten de larynx anderzijds; dit alles uitgedrukt in de uitbreidingen van het nieuwe T.N.M.-systeem (1a, 1b, 2 en 4). Op grond van deze bewerkingen kwamen wij tot de onderscheiding tussen horizontale en verticale uitbreiding van het larynxcarcinoom. Wij hebben deze bewerking nog eens herhaald, doch thans voor de indeling volgens de localisatiecomplexen. Fig. 94 brengt deze correlatie in beeld. Hierin betekent bijv. a√ad: alle patiënten, die intralaryngeaal de tumoruitbreiding a hebben, ongeacht het al dan niet tevens aanwezig zijn van tumorgroei buiten de larynx (= d = horizontale uitbreiding). Deze groep telt 172 patiënten. In 37% der gevallen trad hierbij tumorgroei buiten de larynx op. Bij beschouwing van deze figuur blijkt dus, dat dit verschijnsel duidelijk correleert met de intralaryngeale tumoruitbreiding, hier aangegeven in localisatiecomplexen.

Bij tumoruitbreiding over 1 regio (a en b) is er een zeer groot en significant verschil tussen de supraglottische en de glottische tumoren, resp. 37% en 4%. Wanneer de tumor zich over 2 regiones uitbreidt (ab en ac), is het percentage gelijk, ± 20%. Het stijgt verder bij tumoruitbreiding over 3 regiones tot 36%. Dit zijn allemaal significante verschillen. Wanneer wij de tumoren met een uitbreiding uitsluitend in de supraglottische regio even buiten beschouwing laten (a), kan gesteld worden, dat tumorgroei buiten de larynx in een significant hoger percentage optreedt, wanneer de tumor zich over meer regiones (etages) uit-

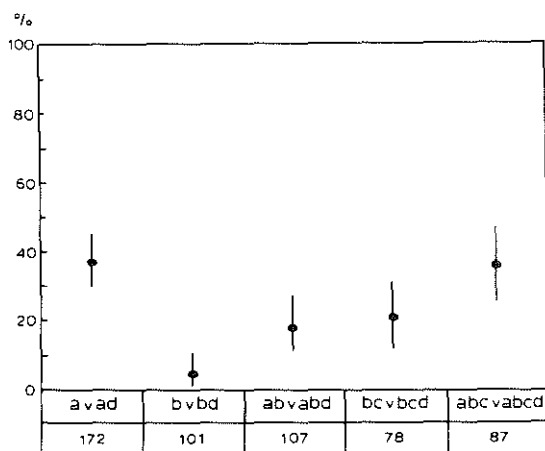


Fig. 94

De kans (met 95% B.G.) op horizontale uitbreiding (extralaryngeale localisatie) bij intralaryngeale localisatiecomplexen

breidt. De supraglottische tumoren binnen de regio scoren echter even hoog als de tumoren, die zich over drie regiones (etages) uitbreiden. Dit is in overeenstemming met de eerder geuite veronderstelling, dat de supraglottische tumoren zich op tweeërlei wijze gedragen; een type met vooral horizontale uitbreiding, dat dus van a tot ad wordt en een type met vooral verticale uitbreiding, dat van a tot ab en abc wordt (zie elders).

Ook nu weer hebben wij ons afgevraagd of deze factor d (= horizontale uitbreiding) beïnvloed werd door enerzijds het al of niet aanwezig zijn van regionale metastasen bij het eerste onderzoek en anderzijds de beweeglijkheid. De resultaten van deze bewerking zijn afgebeeld in de fig. 95 t/m 98. In deze en de volgende figuren zijn steeds normale en verminderde beweeglijkheid (n en v) gesteld tegenover opgeheven beweeglijkheid (⊙). Het blijkt, dat in de localisatiecomplexen met het hoogste percentage tumorgroei buiten de larynx (a en abc) dit percentage veel hoger is, wanneer er tevens een regionale metastase is; in het complex aVad bij N0 32% en bij N1 53%, in het complex abcVabcd bij N0 33% en bij N1 100%. Hoewel de aantallen patiënten in sommige ondergroepen klein zijn, zijn deze verschillen toch steeds statistisch significant.

In de groep N0 komt de invloed van de beweeglijkheid naar voren en wel vooral in het localisatiecomplex aVad. Hier blijkt de kans op tumorgroei buiten de larynx bij een onbeweeglijke larynxhelft significant hoger dan bij verminderde of normale beweeglijkheid, nl. 42% tegenover 18%. In de andere localisatiecomplexen is bij onbeweeglijkheid het percentage doorgroei wel steeds hoger dan bij

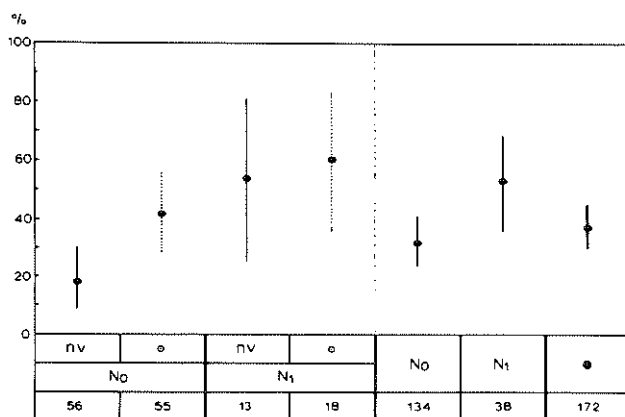


Fig. 95

De kans (met 95% B.G.) op horizontale uitbreiding (extralaryngeale loc.) in het localisatiecomplex: $a \vee ad$. Onderv.: regionale metastase (N₀-N₁) en mobiliteit (nv, ●)

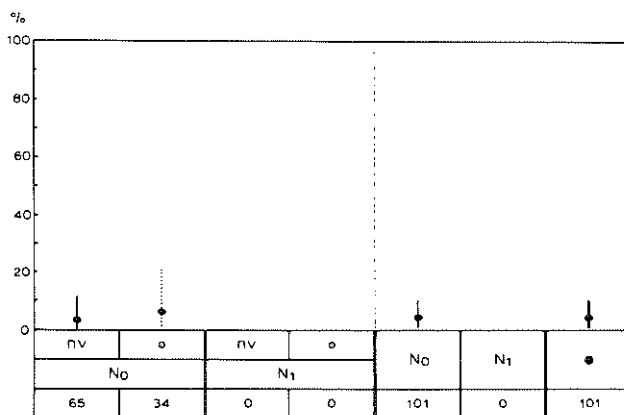


Fig. 96

De kans (met 95% B.G.) op horizontale uitbreiding (extralaryngeale loc.) in het localisatiecomplex $b \vee bd$. Onderv.: regionale metastase (N₀-N₁) en mobiliteit (nv, ●)

verminderde of normale beweeglijkheid, de verschillen zijn echter niet statistisch significant.

De *beweeglijkheid* geeft de klinicus dus vooral een waarschuwing in de groep patiënten met een tumoruitbreiding binnen de supraglottische regio en zonder

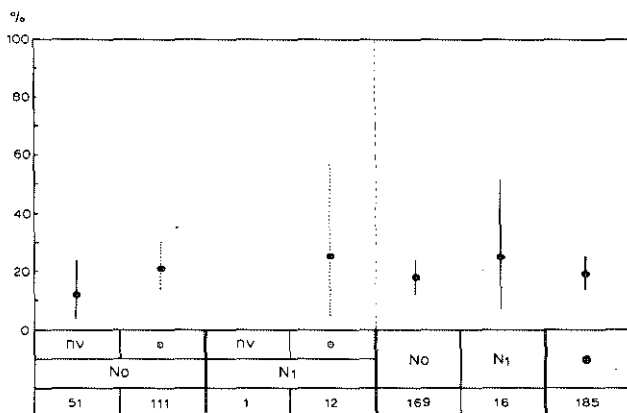


Fig. 97

De kans (met 95% B.G.) op horizontale uitbreiding (extralaryngeale loc.) in het localisatiecomplex: $ab \vee bc \vee abd \vee bcd$. Onderv.: regionale metastase (N0-N1) en mob. (nv, ⊙)

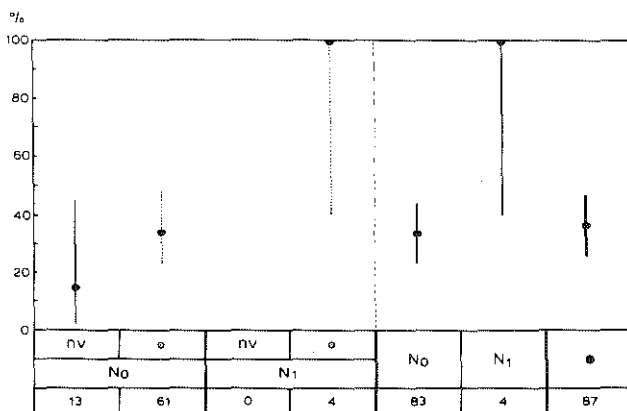


Fig. 98

De kans (met 95% B.G.) op horizontale uitbreiding (extralaryngeale loc.) in het localisatiecomplex: $abc \vee abcd$. Onderv.: regionale metastase (N0-N1) en mobiliteit (nv, ⊙)

regionaire metastasen (a/N0); indien immers in deze groep het tumorproces tot onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft heeft geleid, is er een grote kans op uitbreiding buiten de larynx (d), de factor, die juist door de klinicus zo moeilijk opgespoord kan worden. Zoals eerder beschreven, hebben wij deze

doorgroei buiten het orgaan *horizontale* uitbreiding genoemd, tegenover de uitbreiding binnen de larynx, welke *verticale* uitbreiding genoemd wordt. Bij toenemende verticale uitbreiding neemt het aantal "sites", waarover de tumor zich uitbreidt, uiteraard eveneens toe. Fig. 94 toonde reeds, dat — het localisatiecomplex a buiten beschouwing gelaten — bij toenemende uitbreiding binnen de larynx de kans op d eveneens toeneemt; dit betreft de verzameling van N0 ∨ N1-patiënten. Uit fig. 99 blijkt, dat het beeld voor de groep N0-patiënten hetzelfde is (linker deel van de figuur). Uit het rechter deel van de figuur blijkt, dat bij toeneming van het aantal "sites" het percentage tumorgroei buiten de larynx toeneemt: bij 1 site 5%, bij 2 en 3 sites ± 22%, een significant verschil, en bij uitbreiding over 4 of meer "sites" zelfs 37%, wederom een significant verschil. Dit geldt dus voor de gehele groep N0.

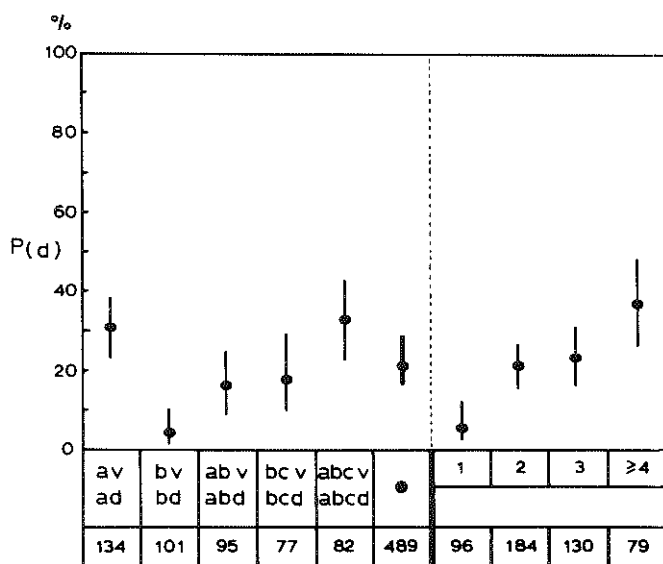


Fig. 99

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak — P(d) — bij N0 als afhankelijke van: I. de intralaryngeale localisatiecomplexen, II. het aantal maligne intralaryngeale sites (1, 2, 3, ≥4)

Wij hebben ons vervolgens afgevraagd, of dit fraaie verband tussen het aantal "sites" (anders gezegd: de verticale of intralaryngeale tumoruitbreiding) en de tumorgroei buiten de larynx (of wel: de horizontale uitbreiding) ook aanwezig is in elk der localisatiecomplexen afzonderlijk. Het resultaat van deze bewerking toont fig. 100. Het blijkt, dat in het localisatiecomplex a de P(d) niet stijgt,

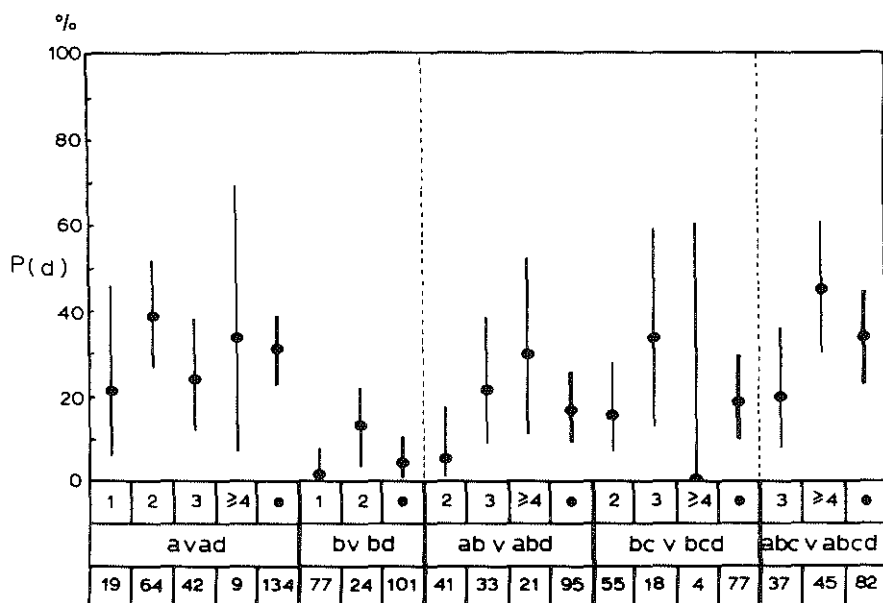


Fig. 100

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak – $P(d)$ – bij N0. Als afhankelijke van het aantal maligne intralaryngeale sites (met inachtneming van bilateraliteit). Onderv.: localisatiecomplexen

naarmate het aantal "sites" toeneemt. Het percentage is wisselend; een verband is niet te ontdekken. In dit localisatiecomplex hebben wij echter houvast aan de beweeglijkheid (zie fig. 95). In het localisatiecomplex b maakt het echter wel degelijk verschil of 1 of 2 "sites" door de tumor zijn aangetast: het percentage tumorgroei buiten de larynx is, wanneer beide stembanden zijn aangedaan, 13% en hiermee significant hoger dan wanneer het carcinoom beperkt is tot 1 stemband, in welk geval het slechts 1% bedraagt. Uit fig. 96 was gebleken, dat in dit localisatiecomplex juist de beweeglijkheid geen invloed had op de factor d. In het complex ab vinden wij eveneens een significant verschil en wel tussen uitbreiding over 2 "sites" enerzijds en 3, 4 of meer "sites" anderzijds. Dit betekent dus, dat de kans op tumorgroei buiten de larynx significant hoger is, wanneer in één der aangetaste regiones de tumor zich over meer dan 1 "site" uitbreidt. In het localisatiecomplex bc zien wij hetzelfde verschijnsel; ook hier een significant verschil tussen uitbreiding over 2 of 3 "sites". De groep met 4 of meer "sites" toont een wat afwijkend beeld; het aantal patiënten in deze groep is echter te gering om er waarde aan te mogen hechten. In het localisatiecomplex abc, waarin de tumor zich dus minimaal over drie "sites"

uitbreidt, is er eveneens een significant verhoogde kans op tumorgroei buiten de larynx, wanneer de tumor zich over meer "sites" uitbreidt: bij 3 "sites" 19%, bij 4 of meer "sites" 44%.

Samenvattend kunnen wij stellen, dat het klinisch onderzoek een aantal gegevens kan opleveren, die het aanwezig zijn van tumorgroei buiten de larynx (in de figuren aangeduid met d van doorbraak) zeer waarschijnlijk maken. Deze zijn:

1. bij tumoruitbreiding in de localisatiecomplexen a en abc is het percentage doorbraak het hoogst.
2. bij tumoruitbreiding in deze localisatiecomplexen is het percentage significant hoger, wanneer de patiënt bij het eerste onderzoek tevens een regionale metastase heeft (dus in de groep N1).
3. bij patiënten zonder een regionale metastase bij het eerste onderzoek (de groep N0) speelt de beweeglijkheid alleen een duidelijke rol bij tumoruitbreiding in het localisatiecomplex a; hierin is het percentage doorbraak significant hoger, wanneer de aangetaste larynxhelft onbeweeglijk is.
4. bij tumoruitbreiding in alle andere intralaryngeale localisatiecomplexen (b, ab, bc en abc) heeft niet de beweeglijkheid, doch de verticale tumoruitbreiding (of wel: het aantal "sites") een duidelijke invloed op het percentage doorbraak: dit percentage stijgt bij toeneming van het aantal "sites". Dit verschijnsel ontbreekt in het complex a, waar juist de mobiliteit wel een rol speelt.

Op grond van het bovenstaande lijkt het, of de mobiliteit een geringere invloed heeft op de tumorgroei buiten de larynx dan de intralaryngeale tumoruitbreiding, gemeten naar het aantal sites. Alleen in het localisatiecomplex a bij de groep N0-patiënten stijgt het percentage doorbraak duidelijk bij opgeheven beweeglijkheid. Bij een enigszins verder doorgevoerde analyse blijkt echter, dat de invloed van de mobiliteit groter is dan in het voorgaande werd aangetoond. Bij de voorgaande bewerkingen werd immers de kans op doorbraak — $P(d)$ — steeds slechts bepaald als afhankelijke van één der beide kenmerken *afzonderlijk*; in de figuren 95 t/m 98 werd het verband met de mobiliteit nagegaan, in de figuren 99 en 100 het verband met de intralaryngeale tumoruitbreiding.

Wanneer wij beide kenmerken *tezamen* per localisatiecomplex beschouwen, blijkt het beeld toch wel te veranderen, zoals fig. 101 en 102 tonen. Voor het localisatiecomplex aVad blijft de conclusie ongewijzigd; niet het aantal "sites" doch de mobiliteit heeft invloed op de kans op tumorgroei buiten de larynx. Bij immobiliteit is de kans op doorbraak significant hoger. Het blijkt echter, dat wij voor het localisatiecomplex abVabd onze mening enigszins moeten wijzigen. De uitspraak, dat de kans op doorbraak significant hoger is, naarmate het aantal "sites" toeneemt, geldt alleen voor de groep patiënten met een immobiele larynxhelft. Wanneer er een normale of verminderde beweeglijkheid is, heeft het aantal "sites" geen invloed. Omgekeerd kunnen wij stellen, dat in het localisatiecomplex abVabd immobiliteit alleen iets zegt over de kans op tumorgroei

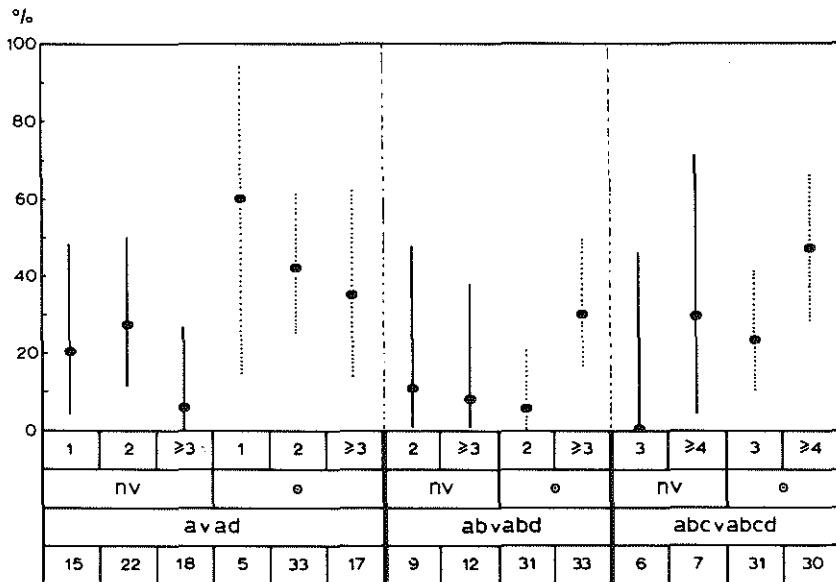


Fig. 101

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak bij patiënten zonder regionale metastase bij de operatie (N0) als afhankelijke van de mobiliteit (nv, ⊙) en het aantal intralaryngeale sites (met inachtneming van bilateraliteit). Onderv.: de localisatiecomplexen (a∨ad, ab∨abd, abc∨abcd)

buiten de larynx, wanneer het proces zich over drie of meer "sites" uitbreidt, d.w.z. wanneer in 1 der beide etages tenminste 2 "sites" zijn aangetast. Verder blijkt uit deze figuur, dat bijna de helft van de groep patiënten met opgeheven beweeglijkheid, nl. 31 van het totaal van 64, slechts een uitbreiding had over 2 "sites". In deze groep was de kans op doorbraak gelijk aan die in de groep met normale of verminderde beweeglijkheid. Dit gegeven houdt opnieuw kritiek in op de T.N.M.-classificatie. Volgens deze indeling zouden immers de 21 patiënten met normale of verminderde beweeglijkheid worden ingedeeld als T2 (uitbreiding over meer dan 1 etage). De 64 patiënten met opgeheven beweeglijkheid komen in de groep T3. Het blijkt echter, dat de 31 patiënten uit deze groep met een tumoruitbreiding over 2 "sites" een even grote kans op tumor-groei buiten de larynx hebben als de 21 patiënten met een normale of verminderde beweeglijkheid, die als T2 geclassificeerd werden. Eens te meer wordt duidelijk, dat de groep T3 van de nieuwe T.N.M.-classificatie een inhomogene groep is, niet alleen qua samenstelling, doch ook qua prognose; de kans op doorbraak is immers een prognose-kenmerk.

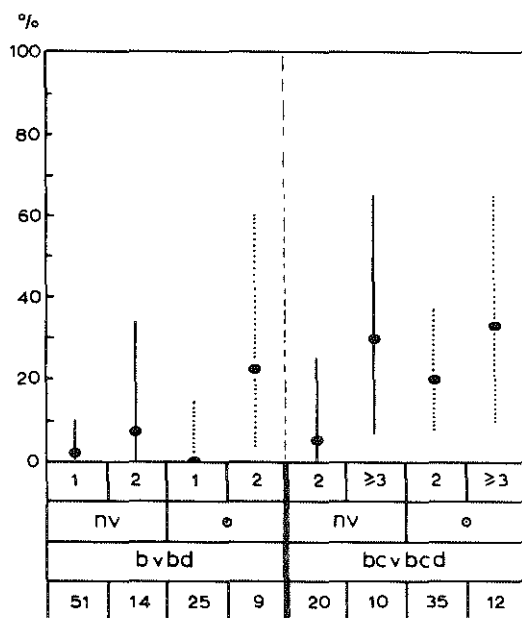


Fig. 102

De kans (met 95% B.G.) op doorbraak bij patiënten zonder regionale metastase bij de operatie (N0) als afhankelijke van de mobiliteit (nv, ⊙) en het aantal intralaryngeale sites (met inachtneming van bilateraliteit). Onderv.: de localisatiecomplexen (b v b d, b c v b c d)

Voor het localisatiecomplex abc v abcd geldt dezelfde redenering als voor het complex ab v abd. Ook hier is de verhoogde kans op tumorgroei buiten de larynx bij stijging van het aantal "sites" slechts aanwezig bij patiënten met een onbeweeglijke larynxhelft. De afbeeldingen betreffende dit localisatiecomplex geven eveneens aanleiding tot gerechtvaardigde kritiek op het T.N.M.-systeem; de 31 patiënten met een onbeweeglijke larynxhelft en een tumoruitbreiding over drie "sites" (d.w.z. in elke etage 1 site) komen in de groep T3 terecht, terwijl zij dezelfde kans op doorbraak hebben als de 13 patiënten met een normale of verminderde beweeglijkheid. Ook voor het localisatiecomplex b v b d zijn de bevindingen dezelfde: significante stijging van de kans op doorbraak bij toeneming van het aantal "sites" treedt alleen op bij immobiliteit. Interessant is de waarneming, dat bij de 25 patiënten met een onbeweeglijke larynxhelft bij wie het proces tot 1 stemband beperkt bleef, geen enkele maal tumorgroei buiten de larynx optrad; dit betekent een nieuwe aanval op de groep T3.

Het localisatiecomplex b c v b c d valt enigszins uit de toon. Wel is de kans op

doorbraak significant hoger naarmate meer "sites" in het tumorproces betrokken zijn. Dit geldt echter alleen voor de patiënten met een normaal of verminderd beweeglijke larynxhelft, terwijl de significantie verdwenen is bij immobiliteit. In dit opzicht gedraagt het localisatiecomplex $bc \vee bcd$ zich dus anders dan alle andere localisatiecomplexen, de invloed van de mobiliteit is geheel afwezig, alleen het aantal "sites" is van belang.

Deze nieuwe gegevens nopen ons de conclusies van blz. 154 te herzien. De onder 1 en 2 gemaakte opmerkingen blijven uiteraard onveranderd, daar mobiliteit en intralaryngeale tumoruitbreiding hierbij geen rol spelen. De invloed van de mobiliteit is echter toch groter dan aanvankelijk het geval leek; hierdoor kunnen de conclusies 3 en 4 niet onveranderd gehandhaafd blijven.

Conclusie 3 dient als volgt gewijzigd te worden: bij patiënten zonder een regionale metastase bij het eerste onderzoek (de groep NO) speelt in het localisatiecomplex $a \vee ad$ alleen de beweeglijkheid een duidelijke rol: het percentage doorbraak is significant hoger, wanneer de aangetaste larynxhelft onbeweeglijk is. De intralaryngeale tumoruitbreiding, het aantal "sites" derhalve, beïnvloedt dit percentage niet.

Conclusie 4 luidt na wijziging als volgt: in alle andere intralaryngeale localisatiecomplexen ($b \vee bd$, $ab \vee abd$, $bc \vee bcd$ en $abc \vee abcd$) heeft zowel de beweeglijkheid als de vertikale tumoruitbreiding (of wel: het aantal "sites") een invloed op het percentage doorbraak. Dit verband is zodanig, dat bij toeneming van het aantal "sites" het percentage doorbraak statistisch hoger wordt, echter alleen bij patiënten bij wie het tumorproces tot onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft heeft geleid. Wij kunnen dit ook anders formuleren, daarbij het accent leggend op de beweeglijkheid: bij een immobiele larynxhelft is er een significant hogere kans op doorbraak, wanneer in minstens een der regiones het tumorproces zich over meer dan 1 "site" uitbreidt. Helaas gaat dit verband niet op voor het localisatiecomplex $bc \vee bcd$; hier is de kans op doorbraak juist hoger wanneer in de mobiele groep de tumor zich over meer dan 1 "site" uitbreidt.

Voor de klinicus betekent dit alles, dat het symptoom onbeweeglijkheid wel degelijk betekenis heeft. In het *localisatiecomplex* $a \vee ad$ is deze het grootst: bij immobiliteit een verhoogde kans op tumorgroei buiten de larynx, ongeacht de intralaryngeale tumoruitbreiding. In de *localisatiecomplexen* $ab \vee abd$, $abc \vee abcd$ en $b \vee bd$ heeft de immobiliteit alleen betekenis, wanneer er tevens in minstens één der regiones een tumoruitbreiding over meer dan 1 "site" bestaat; ook dan is er een significant hogere kans op tumorgroei buiten de larynx. In het *localisatiecomplex* $bc \vee bcd$ heeft de immobiliteit geen betekenis, hier is de factor d gecorreleerd met de intralaryngeale tumoruitbreiding.

In de voorgaande bewerkingen hebben wij getracht het belang van de factor *mobiliteit* te bepalen. Wij deden dit door de relatie van deze factor tot de

tumorgroei buiten de larynx na te gaan, daarbij tevens lettend op de intralaryngeale uitbreiding van het tumorproces. Bij deze analyse is gebleken, dat in de 5 localisatiecomplexen 2 groepen te onderscheiden zijn, nl. een groep met een laag percentage doorbraak (c.q. tumorgroei buiten de larynx) en een groep met een hoog percentage doorbraak. Deze beide groepen zijn afgebeeld in tabel 24, die beschouwd kan worden als een samenvatting van de figuren 94 t/m 102. In de figuur staan onder # de aantallen patiënten per localisatiecomplex genoteerd, onder d het aantal patiënten met tumorgroei buiten de larynx, zoals vastgesteld door pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepraeparaat, onder D het aantal patiënten met tumorgroei buiten de larynx volgens het oordeel van de klinicus en onder P(d) het percentage tumorgroei buiten de larynx. Het quotient

Tabel 24

LOW-RISK GROEP							HIGH-RISK GROEP										
P.A.			#	d	D	P (d)	$\frac{D}{d}$			#	d	D	P (d)	$\frac{D}{d}$			
a	v	ad	nv	55	10	2	0,18		•	55	23	11	0,42				
ab	v	abd	nv v • ₂	52	4	0	0,08		• ₃	33	10	3	0,30				
abc	v	abcd	nv v • ₃	44	9	2	0,20		• ₄	30	14	2	0,47				
b	v	bd	nv v • ₁	90	2	1	0,02		• ₂	9	2	1	0,22				
bc	v	bcd	2	55	8	0	0,14		3	22	7	1	0,32				
				296	33	5	0,11	0,15					149	56	18	0,38	0,32

Verdeling van de localisatiecomplexen voor N0 in 2 risk groepen (Low en High) t.a.v. de doorbraak en de bijbehorende detectiekans van de klinicus.

$\frac{D}{d}$ geeft weer de detectiekans van de klinicus voor doorbraak. Duidelijk blijkt, dat in het localisatiecomplex aV ad uitsluitend de mobiliteit een rol speelt: bij immobiliteit (•) een hogere P(d). In de complexen abV abd, abcV abcd en bV bd is de P(d) alleen hoog bij de combinatie van immobiliteit met tumoruitbreiding over meer intralaryngeale "sites" dan het aantal regiones. In het complex bcV bcd is alleen de uitbreiding van belang: bij aantasting van meer "sites" dan het aantal regiones is de P(d) significant hoger.

Wij hebben ons afgevraagd of deze "low-risk" en "high-risk"-groepen in de classificatie verwerkt moeten worden. Op deze wijze zouden in totaal 10 subgroepen ontstaan (nl. 2 in elk der 5 localisatiecomplexen). Afgezien van het feit, dat toename van het aantal subgroepen de indeling moeilijker hanteerbaar

maakt, hebben wij ook om andere redenen gemeend, dat dit niet gewenst is. Wij kwamen tot de onderverdeling in groepen met resp. een laag en een hoog percentage tumorgroei buiten de larynx als gevolg van onze poging de waarde van de factor mobiliteit te bepalen. Gebleken is nu, dat bij combinatie van immobiliteit en een bepaalde intralaryngeale tumoruitbreiding de kans op tumorgroei buiten de larynx sterk verhoogd is. De *prognose* wordt echter vooral bepaald door de *uitbreiding* van het tumorproces, zowel intra- als extralaryngeaal; dit werd in het voorgaande reeds besproken (zie o.a. fig. 85). De *mobiliteit* heeft binnen de vijf intralaryngeale localisatiecomplexen echter geen invloed op de prognose; dit wordt duidelijk aangetoond in fig. 103. Daar een classificatie in de eerste plaats de mogelijkheid tot prognosestelling moet bieden, menen wij, dat de indeling in de 6 localisatiecomplexen a, b, ab, bc, abc en d de voorkeur verdient. Door te letten op intralaryngeale tumoruitbreiding en mobiliteit krijgen wij een aanwijzing betreffende eventuele tumorgroei buiten de larynx. Indien een patiënt tot de "high-risk"-groep blijkt te behoren, zal uitgebreide diagnostiek nodig zijn om horizontale tumoruitbreiding (c.q. de factor d) uit te sluiten dan wel aan te tonen. In de "high-risk"-groep is de detectiekans significant hoger dan in de "low-risk"-groep, nl. 32% tegenover 15%. Dit is een bemoedigend gegeven, vooral omdat in ons patiëntenbestand de diagnostiek niet altijd optimaal geweest is (zie blz. 83, hoofdstuk "De betrouwbaarheid van de klinische waarneming"). Het moet thans derhalve mogelijk zijn deze detectiekans te verbeteren.

Op grond van het voorgaande menen wij, dat er voldoende argumenten zijn om de mobiliteit niet in de classificatie te verdisconteren. Dit lijkt in strijd met de

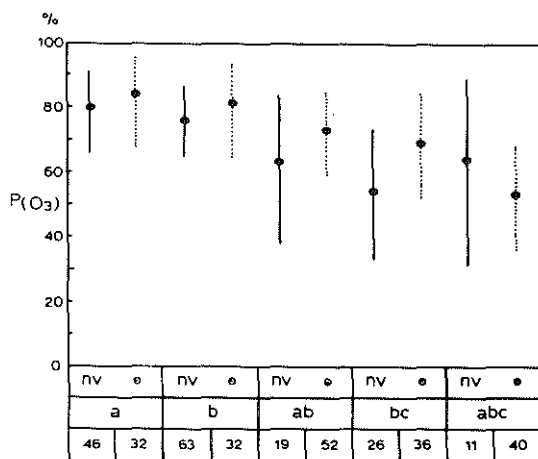


Fig. 103

3-jaarsoverlevingskans (met 95% B.G.) voor patiënten met P.A. localisatiecomplexen uit N0. Onderv.: mobiliteit (nv, o)

klinische ervaring, dat bij fixatie van de aangetaste larynxhelft de prognose slechter is. Zo beschrijft Wang (1974) in een recent artikel de resultaten na radiologische behandeling van 621 patiënten met glottische plaveiselcelcarcinomen. Bij deze groep berekende hij het percentage patiënten, dat 3 resp. 5 jaar na de bestraling vrij van recidief was. Deze percentages bleken gelijk te zijn, hetgeen hem doet opmerken, dat de driejaarspercentages gebruikt kunnen worden om de behandelingsresultaten bij het glottische carcinoom te beoordelen. De resultaten blijken in de patiëntengroepen met normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid significant verschillend, met de beste resultaten bij normale beweeglijkheid en de slechtste resultaten bij opgeheven beweeglijkheid. Voor een juiste beoordeling van de factor mobiliteit dient men echter de percentages te berekenen bij steeds dezelfde tumoruitbreiding. Als bij een gelijke tumoruitbreiding verschillende resultaten gevonden worden bij normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid, pleit dit voor een invloed van de factor mobiliteit. Wang doet dit niet in zijn publicatie. Het materiaal wordt echter dusdanig gepresenteerd, dat de genoemde berekening wel mogelijk is. Het blijkt dan, dat soms wel, soms geen significante verschillen gevonden worden. Met name zijn in de groep glottische tumoren met supraglottische uitbreiding (T2) de driejaarsgenezingspercentages significant verschillend bij normale, verminderde en opgeheven beweeglijkheid. Bij infraglottische en transglottische uitbreiding — eveneens T2-tumoren — zijn de verschillen echter meestal niet significant. De gegevens van Wang zijn dus gedeeltelijk in tegenspraak met onze bevindingen. Mogelijk speelt hierbij een rol het feit, dat zijn patiënten primair radiologisch behandeld werden, terwijl onze patiënten allen chirurgische behandeling ondergingen, deels primair, deels wegens een recidief na radiotherapie.

Hoe dit zij, Wang en ook andere auteurs menen, dat de mobiliteit de prognose duidelijk beïnvloedt. Wanneer de prognose uitsluitend wordt gecorreleerd met de mobiliteit, wordt ook in ons patiëntenbestand deze ervaring bevestigd. Dit wordt gedemonstreerd in fig. 104. De $P(O_3)$ blijkt bij immobiliteit significant slechter dan bij normale of verminderde beweeglijkheid nl. 64 vs 72%. Uit dezelfde figuur blijkt echter, dat de $P(O_3)$ eveneens beïnvloed wordt door de tumorgroei buiten de larynx. Wanneer deze aanwezig is, daalt de $P(O_3)$. Het verschil in $P(O_3)$ tussen \bar{d} en d is eveneens significant en wel groter dan het verschil in $P(O_3)$ tussen nv en \odot . In het linker deel van de figuur wordt het onderlinge verband tussen doorbraak en mobiliteit nader geanalyseerd. Bij dit meer-dimensionale onderzoek blijkt andermaal, dat in de groep \bar{d} — dat is dus het totaal aantal patiënten uit fig. 103 — de mobiliteit geen enkele invloed heeft op de prognose. In de groep d is echter de $P(O_3)$ significant lager bij opgeheven beweeglijkheid. Het in het rechter deel van de figuur gedemonstreerde verschil in $P(O_3)$ tussen nv en \odot bestaat dus alleen wanneer tevens tumorgroei buiten de larynx aanwezig is. Slechts in deze situatie dient de mobiliteit dus wel in de classificatie mee te spelen. Wij komen derhalve tot de volgende indeling wat betreft de T-factor:

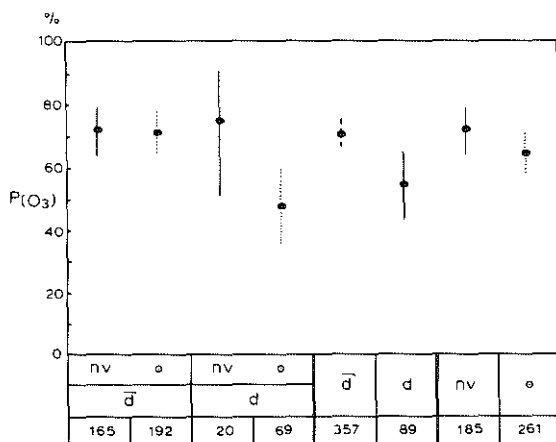


Fig. 104

3-jaarsoverlevingskans (met 95% B.G.) voor patiënten uit N0 als functie van P.A. horizontale uitbreiding (\bar{d} -d). Onderv.: mobiliteit (nv, \odot)

- a supraglottisch ("sites" 1, 2, 3, 4 en 7)
- b glottisch ("site" 5)
- ab supraglottisch + glottisch ("sites" 1, 2, 3, 4, 5 en 7)
- bc glottisch + subglottisch ("site" 5 + 6)
- abc supraglottisch, glottisch + subglottisch ("sites" 1, 2, 3, 4, 5, 6 en 7).
- d-nv extralaryngeale uitbreiding; normale of verminderde beweeglijkheid ("sites" 8 t/m 17).

d- \odot extralaryngeale uitbreiding; opgeheven beweeglijkheid ("sites" 8 t/m 17). Bij deze nieuwe indeling wordt er dus van uitgegaan, dat de factor d goed is op te sporen. Het uitgebreide onderzoek, beschreven in het hoofdstuk "De betrouwbaarheid van de klinische waarneming", kan hierbij belangrijke hulp bieden, evenals de onderscheiding in een "low"- resp. "high-risk"-groep ten aanzien van de factor d. Toch zal de detectiekans voor deze factor d nooit 100% worden. Deze mening is gegrond op literatuurgegevens betreffende het serie coupe-onderzoek van de larynx. Zoals reeds vermeld, werd deze onderzoeksmethode door Tucker (1961) uitgebreid beschreven. Sindsdien hebben hij en andere auteurs met behulp van deze methodiek een aantal belangwekkende gegevens verzameld (Tucker, 1963; Kirchner, 1969; Kirchner en Som, 1971; Olofsson e.a., 1973a, 1973b en 1973c). In ons land heeft Rietjens (1969) over dit onderwerp gepubliceerd. Het blijkt, dat tumorgroei buiten de larynx voornamelijk tot stand komt door doorgroei door het schildkraakbeen, door de membrana cricothyreoidea aan de voorzijde of lateraal door de ruimte tussen cricoid- en thyreoidkraak-

been. Olofson e.a. (1973c) vergeleken de seriecoupe's met het preoperatieve röntgenonderzoek, dat steeds planigrafie en laryngografie omvatte. In veel gevallen was ook retrospectief de tumorgroei buiten de larynx met dit onderzoek niet vast te stellen. In een andere studie bleek, dat bij de beschreven tumorgroei buiten de larynx wel steeds onbeweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft was opgetreden (Olofsson, 1973a). Dit was het geval bij 18 patiënten van een groep van 28, van wie de larynx met behulp van seriecoupe's onderzocht werd met als doel de oorzaak van de onbeweeglijkheid op te sporen. Bij alle 28 patiënten was er tumorinfiltratie van de m. thyreoarytaenoideus; bij een aantal patiënten was dit de enige oorzaak van fixatie. Het is duidelijk, dat bij opgeheven beweeglijkheid de tumoruitbreiding zeer sterk kan variëren, nl. van een (gedeeltelijke) infiltratie van de m. thyreoarytaenoideus tot groei buiten de larynx. Hier tussenin liggen vele mogelijkheden, zoals infiltratie van de m. crico-arytaenoideus lateralis, de m. crico-arytaenoideus posterior, de m. interarytaenoideus, van het arytaenoid-kraakbeen of van het cricoarytaenoid-gewricht.

De op blz. 161 voorgestelde classificatie, gebaseerd op het retrospectieve onderzoek met behulp van het operatie-preparaat, zal dus bij klinisch gebruik onvermijdelijk tekortkomingen vertonen, daar de factor d niet altijd opgespoord kan worden. De immobiliteit op zich is een onzuivere indicatie voor deze factor; dit is zowel uit ons onderzoek gebleken als ook uit het histologisch onderzoek van seriecoupe's van de gehele larynx (Olofsson e.a., 1973a). Uit tabel 24 bleek, dat in de meeste localisatiecomplexen de kans op tumorgroei buiten de larynx hoog was bij de combinatie van immobiliteit met een bepaalde intralaryngeale tumoruitbreiding. Wij menen in ons onderzoek argumenten gevonden te hebben om deze bevindingen niet in de classificatie te verwerken. Hierbij werd echter uitgegaan van de ideale toestand, waarbij de klinicus steeds de tumoruitbreiding, zowel intra- als extralaryngeaal, zou kunnen vaststellen. Nu dit niet het geval is, verliezen de bovengenoemde argumenten wel iets van hun waarde.

Wij menen, dat alleen een prospectief onderzoek een definitief oordeel mogelijk zal maken. Bij dit onderzoek zal het tumorproces ingedeeld worden volgens de 6 genoemde localisatiecomplexen, met notering van de aangetaste "sites". Uiteraard dient om een nauwkeurige notatie mogelijk te maken steeds een volledig röntgenonderzoek verricht te worden. Tevens zal de beweeglijkheid genoteerd worden. Op deze wijze zal duidelijk worden of de voorgestelde indeling voldoet dan wel veranderingen behoeft. Ter vergelijking zal tevens de T.N.M.-classificatie 1972 gehanteerd worden.

Voor de classificatie van de regionale metastase en de afstandsmetastase kan het systeem van de T.N.M.-classificatie van 1962 aangehouden worden (zie blz. 50). Het lijkt onnodig de in de gewijzigde versie van 1972 aanbevolen onderscheiding tussen niet en wel suspecte regionale halsklieren in te voeren (zie blz. 54), niet alleen, omdat palpatie nooit volledige zekerheid kan geven en men dus elke palpabele klier als suspect moet beschouwen totdat het tegendeel bewezen is,

doch ook, omdat door cytologisch onderzoek van een punctaat uit de gepalpeerde klier de voor een besluit aangaande eventuele behandeling benodigde zekerheid verkregen kan worden. Deze laatste mening wordt geuit door Mac Comb (1966) en is in overeenstemming met onze ervaring.

Samenvatting

In de voorgestelde indeling wordt geen rekening gehouden met de mobiliteit van de aangetaste larynxhelft. Daarom is in dit deel van hoofdstuk VIII de invloed van de mobiliteit in de verschillende localisatiecomplexen onderzocht. Bij dit onderzoek bleek, dat in de groep N0 een verband bestaat tussen mobiliteit, tumorgroei buiten de larynx en intralaryngeale tumoruitbreiding. Dit verband is niet in alle localisatiecomplexen hetzelfde. Het wordt beschreven op blz. 157 e.v. De gevonden correlaties leiden tot een onderscheiding in 2 groepen binnen de localisatiecomplexen, resp. met een lage en met een hoge kans op tumorgroei buiten de larynx. De mobiliteit op zich heeft geen invloed op de prognose, behalve in het complex d. Daarom wordt de beschreven onderscheiding niet verwerkt in de voorgestelde classificatie. Deze classificatie is evenwel tot stand gekomen door middel van retrospectief onderzoek met behulp van het operatiepreparaat. Hij zal dus alleen goed kunnen functioneren, wanneer de klinicus de intra- en extralaryngeale tumoruitbreiding geheel juist kan vaststellen. Dit is echter niet steeds het geval. Om een definitief oordeel over de voorgestelde indeling mogelijk te maken wordt een prospectief onderzoek voorgesteld, waarbij het tumorproces wordt ingedeeld volgens de localisatiecomplexen met notering van de aangetaste "sites" en van de beweeglijkheid.

3. Het verband tussen de kenmerken d en N1

De factoren tumorgroei buiten de larynx (in ons onderzoek genoemd d) en het aanwezig zijn van regionale metastasen bij de operatie (door ons genoemd N1) hebben een duidelijke invloed op de prognose van het larynxcarcinoom. Daarom is in de 5 intralaryngeale localisatiecomplexen het verband tussen de factoren d en N1 nader onderzocht. Wij hadden voor dit deel van ons onderzoek de beschikking over de gegevens van 553 patiënten, van wie zowel klinische als pathologisch-anatomische gegevens bekend waren. In de tabellen 25 en 26 staan de patiënten gerangschikt naar intra- en extralaryngeale tumoruitbreiding, resp. de groepen N0 en N1. In deze tabellen betekent d1: tumorgroei buiten de larynx op 1 "site", d2: tumorgroei buiten de larynx op 2 "sites" en d3: tumorgroei buiten de larynx op 3 "sites". De getallen, genoteerd onder d1, d2 en d3, zijn de nummers van de extralaryngeale "sites", zoals genoemd op blz. 89. Verticaal

Tabel 25

No	d ₁								d ₂								d ₃								d	\overline{d}						
	extra sites								intra sites								extra sites										intra sites					
	8	10	11	12	14	15	16	17	8	8	10	11	8	8	10	10	11	12	12	17	8	8	8	8	8	8	11	12	14			
1	3	2											1							1									1	7	10	
2																				1									1	2		
3					1																									1	9	
12					1													1	1											5	5	
13					1				1	1	1								1											15	33	
23					5							1				1														9	10	
123					2							1																		5	23	
1	5																													2	3	
2	5																															
3	5	3			1				2		1																			7	37	
12	5																													1	16	
13	5	1																												1	10	
23	5	3			3							1							1											8	10	
123	5																													4	4	
1	56	3																			1									4	2	
2	56																															
3	56	9					1																							14	37	
12	56																															
13	56	3																												3	3	
23	56	4						1																						5	6	
123	56																														2	
	5	2					1				1																			4	104	
	56	10			1	2						2	1												1					17	67	
	53	2	4	13	2	2	1	3	3	1	3	2	3	4	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	107	386	

Verdeling van de door de P.A. vastgestelde maligne site complexen in de groep patiënten zonder regionale metastase bij de operatie (N0)

staan onder "intra-sites" genoteerd de nummers van de intralaryngeale "sites" voor achtereenvolgens de localisatiecomplexen a, ab, abc, b en bc. Het zal opvallen, dat in deze tabellen de "sites" 4 (sinus Morgagni), 7 (preëpiglottisch) en 13 postcricoid regio) ontbreken. Van deze drie kwam "site" 13 geen enkele maal voor. "Site" 4 kwam zeer weinig voor, getuige het volgende overzicht van het voorkomen van intralaryngeale "sites" bij N0-patiënten (tabel 27).

Bovendien kwam "site" 4 alleen voor in combinatie met andere intralaryngeale "sites". In deze combinaties was het percentage, waarin "site" 4 voorkwam zo laag, dat het geen invloed op het totaal uitoefende. Om deze redenen kon deze "site" uit de verzameling verwijderd worden. Daar "site" 4 zowel nooit geïsoleerd voorkwam als ook nooit in combinatie met uitsluitend een extralaryngeale "site", werd door weglaten van deze "site" het aantal patiënten niet kleiner.

"Site" 7 kwam in de groep N0 slechts 13 maal voor en ook uitsluitend in combinaties met andere "sites". Om de zojuist genoemde redenen werd daarom ook "site" 7 uit de verzameling verwijderd.

Tabel 26

N1	extra sites	d1							d2							d3							d	d̄			
		8	10	11	12	14	15	16	17	8	8	8	8	8	10	11	12	12	17	8	8	8			8	11	12
intra sites		8	10	11	12	14	15	16	17	9	10	11	12	14	15	11	12	17	9	9	12	14	15	14	12	14	14
1	1																										3
2	2									1															1		
3	3																										
12	12				1																				1	1	
13	13	3										1													4	4	
23	23	1			3							1					1								6	4	
123	123	1	2		3						1						1								8	8	
1	5																										
2	5																										
3	5																									3	
12	5																										
13	5		1																						1	3	
23	5				1												1								2	4	
123	5																									2	
1	56																										
2	56																										
3	56	2			1																				3		
12	56																										
13	56																										
23	56																1								1		
123	56																										
5	5																										
56	56												1												1		
		7	3	9						1	1	2	1			1	3								28	32	

Verdeling van de door de P.A. vastgestelde maligne site complexen in de groep patiënten met regionale metastase bij de operatie (N1)

Tabel 27

"Site"	Frequentie
1	144
2	102
3	257
4	32
5	355
6	160

Uit de tabellen blijkt, dat de factor N1 in de localisatiecomplexen b en bc niet voorkomt. N1 treedt alleen maar op, wanneer de tumor zich (mede) uitbreidt in de supraglottische regio. Het onderzoek naar het verband tussen de intralaryngeale localisatiecomplexen en N1 is dus uitsluitend mogelijk in de localisatiecomplexen a, ab en abc. Wij wilden echter tevens in het onderzoek betrekken de

factor d. Deze komt in *alle* localisatiecomplexen voor, dus ook in de complexen b ("site" 5) en bc ("sites" 5 en 6). Dit laatste betekent, dat het onderzoek naar een mogelijke correlatie tussen zowel de factor d als de factor N1 in de intralaryngeale localisatiecomplexen alleen in complex a op de meest zuivere wijze verricht kan worden. In de complexen ab en abc komen immers de "sites" 5 en 6 voor, die wel invloed op de factor d kunnen uitoefenen, doch niet op de factor N1. Betreffende de relatie tussen N1 en *extralaryngeale* "sites" blijkt uit tabel 26, dat N1 slechts voorkomt bij de "sites" 8 (door het skelet), 10 (vallecula), 12 (sinus piriformis) of combinaties, waarin 1 of meer van deze "sites" voorkomen. De geringe frequentie van "site" 10, zowel in de groep N0 als in de groep N1, brengt ons tot de onderscheiding van de volgende, ten aanzien van N1 relevante, *extralaryngeale* "site"-complexen: $8 \wedge 12$, $8 \wedge 12$, $8 \wedge 12$ en $8 \wedge 12$. Dit leidt tot een vereenvoudiging van de tabellen 25 en 26, waardoor tabel 28 ontstaat, waarin de gegevens van zowel de groep N0 als van de groep N1 verzameld zijn.

In het localisatiecomplex a \vee ad nu blijkt het voorkomen van N1 sterk afhankelijk te zijn van de (combinaties van) *intralaryngeale* "sites", zoals blijkt uit het volgende overzicht (tabel 29).

De percentages zijn hoog bij "site" 2 (dit is echter een in verhouding zeer kleine groep), bij de combinatie van "site" 2 en 3 en bij de combinatie van "site" 1, 2 en 3. Dit betekent, dat in het localisatiecomplex a \vee ad de combinaties $2 \wedge 3$ en $1 \wedge 2 \wedge 3$ de ten aanzien van N1 relevante *intralaryngeale* "site"-complexen zijn. Deze kunnen samengevoegd worden tot het complex $2 \wedge 3$. Wij komen zodoende in het localisatiecomplex a \vee ad tot de onderscheiding $2 \wedge 3$ en $2 \wedge 3$. Tot $2 \wedge 3$ behoren de "site"-complexen $2 \wedge 3$ en $1 \wedge 2 \wedge 3$, tot $2 \wedge 3$ de "site"-(complexen) 1, 2, 3, $1 \wedge 2$ en $1 \wedge 3$. Op deze wijze kan tabel 28 verder vereenvoudigd worden tot tabel 30.

Uit onze tabellen bleek verder, dat bij de 86 patiënten met tumoruitbreiding op "site" 8 de factor N1 12 maal voorkwam (14%) terwijl bij de 37 patiënten met tumoruitbreiding op "site" 12 de factor N1 15 maal voorkwam (40%). Dit gegeven maakte het verantwoord de *extralaryngeale* "site"-complexen $8 \wedge 12$ en $8 \wedge 12$ samen te voegen tot de groep 12 en de *extralaryngeale* "site"-complexen $8 \wedge 12$ en $8 \wedge 12$ tot de groep 12. Deze laatste vereenvoudiging leidde tot tabel 31.

De gegevens uit deze tabel, die betrekking hebben op het localisatiecomplex a \vee ad, zijn afgebeeld in fig. 105. De kans op het aanwezig zijn van regionale metastasen op het moment van de operatie is bij de 73 patiënten met het *intralaryngeale* "site"-complex $2 \wedge 3$ significant hoger dan bij de 103 patiënten zonder dit complex, nl. 36% tegenover 14%. Dit verschil in P(N1) tussen patiënten met en zonder het complex $2 \wedge 3$ wordt nog groter, wanneer het bepaald wordt bij de patiënten met doorbraak, nl. 50% (bij 14 van de 28 patiënten) tegenover 17% (bij 6 van de 36 patiënten). Echter ook in de groepen

Tabel 28

extra sites		d													
		$8 \wedge 12$		$8 \wedge 12$		$\overline{8} \wedge 12$		$\overline{8} \wedge 12$		\overline{d}		\bullet			
		N_0	N_1	N_0	N_1	N_0	N_1	N_0	N_1	N_0	N_1	N_0	N_1		
intra sites		1		4				1		2		10	3	17	3
2			1		1			1						2	1
3								1				9		10	
12			2					3	1			7	1	12	2
13			8	3			1	1		6		33	4	48	8
23			4	1			1	5	4			10	4	19	10
123			2	2		1		2	4		2	23	8	28	16
1	5											2		2	
2	5											3		3	
3	5		6							1		37	3	44	3
12	5		1							1		1		2	1
13	5											16	3	16	3
23	5		3			1		4	2			10	4	18	6
123	5											4	2	4	2
1	56		4									2		6	
2	56														
3	56		12	2		1		1	1			37		51	3
12	56														
13	56		3									3		6	
23	56		4					1	1			6		11	1
123	56											2		2	
5			3						1			104		108	
56			14	1					3			67		84	1
			70	10		4	2	18	13	15	3	386	32	493	60

Verdeling van de door de P.A. vastgestelde site complexen.
Onderv.: 1) patiënten zonder regionale metastase bij de operatie (N0). 2) patiënten met regionale metastase bij de operatie (N1)

Tabel 29

"Site"	Aantal patiënten	Aantal patiënten met N1	% N1
1	20	3	15
2	3	1	33
3	10	0	0
1 \wedge 2	14	2	16
1 \wedge 3	56	8	14
2 \wedge 3	29	10	33
1 \wedge 2 \wedge 3	44	16	26
Totaal	176	40	23%

Tabel 30

extra sites intra sites		d									
		$8 \wedge 12$		$8 \wedge 12$		$8 \wedge 12$		$8 \wedge 12$		\bar{d}	
		N0	N1	N0	N1	N0	N1	N0	N1	N0	N1
$2 \wedge 3$		14	4	1	1	7	1	8		59	8
$2 \wedge 3$		6	3	1	1	7	8	2		33	12
		20	7	2	2	14	9	8	2	92	20
										136	40
$2 \wedge 3$	5	7						1	1	59	6
$2 \wedge 3$	5	3		1		4	2			14	6
		10		1		4	2	1	1	73	12
										89	15
$2 \wedge 3$	56	19	2	1		1	1			42	
$2 \wedge 3$	56	4				1	1			8	
		23	2	1		2	2			50	
										63	3
	5	3						1		104	
	56	14	1					3		67	
		17	1					4		171	
										84	1
										192	1
		70	10	4	2	18	13	15	3	386	32
										493	60

Verdeling van de door de P.A. vastgestelde site complexen.
Onderv.: 1) patiënten zonder regionale metastase bij de operatie (N0). 2) patiënten met regionale metastase bij de operatie (N1)

d , d_{12} en d_{12} blijven deze verschillen bestaan; behalve in de groep d_{12} zijn ze bovendien statistisch significant. Het rechter deel van fig. 105 suggereert een significant verschil in $P(N1)$ tussen de patiënten met en zonder tumorgroei buiten de larynx (d vs \bar{d}). Het meer-dimensionale onderzoek, afgebeeld in het linker deel van de figuur toont echter aan, dat dit alleen het geval is, wanneer tevens een intralaryngeale tumoruitbreiding op de "sites" 2 en 3 aanwezig is. Wanneer het "site"-complex $2 \wedge 3$ niet is aangetast, is de kans op regionale metastasen geheel onafhankelijk van het al dan niet aanwezig zijn van doorbraak. De conclusie luidt derhalve, dat in het localisatiecomplex $a \vee ad$ het aanwezig zijn van een regionale metastase op het moment van de operatie sterk afhankelijk is van tumoruitbreiding op valse stemband en plica aryepiglottica en uitsluitend bij deze intralaryngeale uitbreiding ook van tumoruitbreiding buiten de larynx, in casu in de sinus piriformis. Het verband tussen het aanwezig zijn van regionale metastasen bij de operatie (N1) en tumorgroei buiten de larynx (d), wordt dus bepaald door intralaryngeale factoren, nl. tumoruitbreiding op de valse stemband en plica aryepiglottica ("site"-complex $2 \wedge 3$). Op blz. 41 kwam

Tabel 31

		d							
		$\overline{12}$		12		\overline{d}		●	
		N ₀	N ₁	N ₀	N ₁	N ₀	N ₁	N ₀	N ₁
a	$2 \wedge 3$	22	4	8	2	59	8	89	14
	$2 \wedge 3$	6	5	8	9	33	12	47	26
		28	9	16	11	92	20	136	40
ab	$2 \wedge 3$ 5	8	1			59	6	67	7
	$2 \wedge 3$ 5	3		5	2	14	6	22	8
		11	1	5	2	73	12	89	15
abc	$2 \wedge 3$ 56	20	2	1	1	42		63	3
	$2 \wedge 3$ 56	5			1	8		13	1
		25	2	1	2	50		76	4
a v ab v abc		64	12	22	15	215	32	301	59
b	5	4				104		108	
	56	17	1			67		84	1
		21	1			171		192	1
bc		85	13	22	15	386	32	493	60

Verdeling van de door de P.A. vastgestelde site complexen.
 Onderv.: 1) patiënten zonder regionale metastase bij de operatie (N₀). 2) patiënten met regionale metastase bij de operatie (N₁)

ter sprake, dat het grootste deel van de regionale metastasen eerst na de operatie manifest wordt. Naar aanleiding hiervan werd gesuggereerd in geselecteerde gevallen het regionale kliergebied prophylactisch te behandelen. Bij deze selectie kan deze bevinding van groot nut zijn; patiënten met tumoruitbreiding op valse stemband en plica-aryepiglottica komen zeker in aanmerking voor deze prophylactische behandeling. Omgekeerd geldt ook, dat het vaststellen van de combinatie N₁ met het complex $2 \wedge 3$ betekent, dat er een verhoogde kans op d is. De detectiekans van d is vrij laag, van N₁ en vooral van het complex $2 \wedge 3$ echter hoog (dit laatste wordt in het vervolg nog besproken), zodat deze waarneming ook in dit opzicht een belangrijk diagnostisch gegeven is. Het feit, dat de P(N₁) bij het complex $2 \wedge 3$ niet beïnvloed wordt door door-

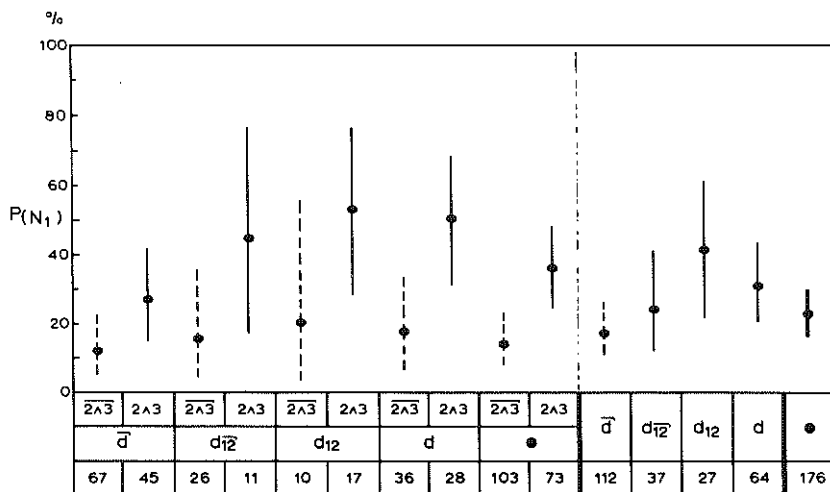


Fig. 105

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase bij de operatie
 – $P(N1)$ – in het localisatiecomplex $a\vee ad$. Onderv.: intra site
 complex ($2\Lambda 3$, $2\Lambda 3$) en extra site complex (d , d_{12} , d_{12} , d)

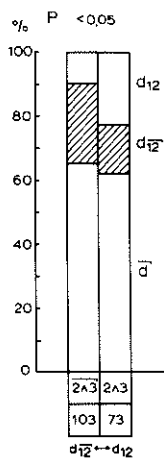


Fig. 106

Distributie van \bar{d} , d_{12} , d_{12} in het localisatiecomplex $a\vee ad$.
 Onderv.: intra site complex ($2\Lambda 3$, $2\Lambda 3$)

braak, terwijl deze invloed wel aanwezig is bij het complex $2 \wedge 3$, doet de vraag rijzen, of de aard van de doorbraak in de complexen $2 \wedge \bar{3}$ en $2 \wedge 3$ wellicht verschillend is. Dit blijkt inderdaad het geval te zijn, zoals fig. 106 aantoont. Het percentage zonder doorbraak is in beide complexen gelijk. In het complex $2 \wedge 3$ is het percentage doorbraak in de sinus piriformis echter veel hoger dan in het complex $2 \wedge \bar{3}$, waar d_{12} (dit is dus hoofdzakelijk tumorgroei door het skelet) vaker voorkomt. Deze verschillen zijn statistisch significant. Op grond van bovengenoemde bewerkingen kunnen wij concluderen, dat in het localisatie-complex $a \vee ad$ de volgende onderscheidingen zinvol zijn:

1. betreffende de intralaryngeale "sites": het onderscheid tussen $2 \wedge 3$ en $\overline{2 \wedge 3}$

2. betreffende de extralaryngeale "sites": het onderscheid tussen \bar{d}_{12} en d_{12} .

Nadat gebleken was, dat de onderscheidingen $2 \wedge \bar{3}$, $2 \wedge 3$ en \bar{d} , \bar{d}_{12} en d_{12} zinvol waren, is nog nagegaan, hoe in het localisatiecomplex $a \vee ad$ de detectiekans van de klinicus voor deze factoren is. Deze is hoog voor de intralaryngeale complexen en laag voor de extralaryngeale complexen (tabel 32). Dit is in overeenstemming met onze vroegere bevindingen. De extralaryngeale tumoruitbreiding wordt echter door de klinicus veel frequenter opgespoord, wanneer het doorgroei in de sinus piriformis betreft, dan wanneer dit niet het geval is:

$$\text{detectiekans } d_{12} : \frac{20}{27} = 74\%$$

$$\text{detectiekans } \bar{d}_{12} : \frac{7}{36} = 19\%$$

Tabel 32

P.A.		KL. $2 \wedge \bar{3}$			KL. $2 \wedge 3$			
		\bar{d}	\bar{d}_{12}	d_{12}	\bar{d}	\bar{d}_{12}	d_{12}	
$2 \wedge \bar{3}$	\bar{d}	66						66
	\bar{d}_{12}	20	5					25
	d_{12}	2		8				10
$2 \wedge 3$	\bar{d}	2			41			43
	\bar{d}_{12}				9	2		11
	d_{12}				5		12	17
								172

P.A.		KL. $2 \wedge \bar{3}$		
$2 \wedge \bar{3}$	$2 \wedge 3$	$2 \wedge \bar{3}$	$2 \wedge 3$	
		101	0	101
$2 \wedge 3$		2	69	71

P.A.		KL. \bar{d} \bar{d}_{12} d_{12}			
$2 \wedge \bar{3}$	$2 \wedge 3$	\bar{d}	\bar{d}_{12}	d_{12}	
		109			109
		29	7		36
$2 \wedge 3$		7		20	27

Opsporingskans van de klinicus betreffende intra site complex ($2 \wedge \bar{3}$, $2 \wedge 3$), extra site complex (\bar{d} , \bar{d}_{12} , d_{12}) in het localisatiecomplex $a \vee ad$

Ter vergelijking de detectiekans voor de intralaryngeale complexen:

$$\overline{2 \wedge 3} = \frac{101}{101} = 100\%$$

$$2 \wedge 3 = \frac{69}{71} = 97\%$$

Uitsluitend in het *localisatiecomplex* $ab \vee abd$ was het percentage N1 voldoende hoog om dezelfde analyse te kunnen toepassen. Ook in dit complex bleek de intralaryngeale tumoruitbreiding een sterke invloed te hebben. Fig. 107 toont, dat het percentage regionale metastasen bij de operatie significant hoger is, wanneer de tumor zich uitbreidt op valse stemband en plica aryepiglottica.

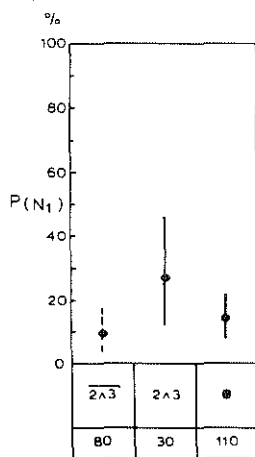


Fig. 107

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase bij de operatie – $P(N1)$ – in het localisatiecomplex $ab \vee abd$ (N01). Onderv.: maligne intralaryngeale sites ($\overline{2 \wedge 3}$, $2 \wedge 3$)

Samenvatting

Het verband tussen tumorgroei buiten de larynx en het aanwezig zijn van regionale metastasen op het moment van operatie kan alleen in het localisatiecomplex a op zuivere wijze onderzocht worden. Bij dit onderzoek blijkt, dat betreffende de intralaryngeale tumoruitbreiding het onderscheid tussen uitbreiding al dan niet op valse stemband en plica aryepiglottica zinvol is – $\overline{2 \wedge 3} / 2 \wedge 3$; evenzo komt betreffende de extralaryngeale tumoruitbreiding het onderscheid tussen groei al dan niet in de sinus piriformis tot stand – $\overline{d_{12}} / d_{12}$. Het aanwezig zijn van een regionale metastase op het moment van de operatie blijkt

in de eerste plaats te correleren met tumoruitbreiding op valse stemband en plica aryepiglottica; uitsluitend bij deze intralaryngeale tumoruitbreiding blijkt tevens een correlatie te bestaan met tumorgroei in de sinus piriformis. Deze waarnemingen zijn van belang voor selectie van patiënten, die in aanmerking komen voor prophylactische behandeling van het regionale kliergebied en bieden tevens mogelijkheden de detectiekans voor tumorgroei buiten de larynx te verhogen.

4. Verdere argumenten voor de indeling in localisatiecomplexen

In voorgaande hoofdstukken hebben wij een aantal kenmerken van het larynxcarcinoom besproken. Wij hebben hierbij een onderscheid gemaakt tussen kenmerken, die vòòr de operatie aanwezig zijn en kenmerken die na de operatie optreden. Van de eerste groep noemen wij de leeftijd (L), het aanwezig zijn van regionale metastasen bij de operatie (N1), tumorgroei buiten de larynx (d) en opgeheven beweeglijkheid (i). Tot de tweede groep behoren het locale recidief (lr), de regionale metastase, optredend tijdens de follow-up-periode (rm), de afstandsmetastase (am) en de driejaarsoverleving (O₃). De percentages voor deze kenmerken in de 5 intralaryngeale localisatiecomplexen zijn berekend; zij staan genoteerd in tabel 33. Het symbool o boven een kolom betekent, dat er tussen

Tabel 33

	L o	N ₁ o	d o	i o	lr o	rm o	am	O ₃ o
a v ad	57,0(58,4)	0,23	0,32(0,50)	0,50(0,57)	0,17(0,10)	0,26	0,09(0,20)	0,73(0,45)
ab v abd	60,4(58,0)	0,13	0,17(0,20)	0,75(0,90)	0,14(0,25)	0,23	0,11(0,08)	0,84(0,17)
abc v abcd	64,4		0,33	0,82	0,30	0,31	0,16	0,48
b v bd	60,0		0,04	0,34	0,05	0,09	0,09	0,80
bc v bcd	62,2		0,19	0,61	0,22	0,22	0,09	0,62

Evaluatie in N0 (N1) van de kenmerken L, d, i, lr, rm, am en O₃
in de localisatiecomplexen; evaluatie van P(N1) in a v ad en
ab v abd

de voor het desbetreffende kenmerk gevonden percentages statistisch significante verschillen bestaan in de localisatiecomplexen. Het blijkt nu, dat dit voor bijna alle kenmerken het geval is; slechts voor de afstandsmetastase zijn de berekende percentages niet significant verschillend. Het correlatiediagram in fig. 108 geeft dit nog eens schematisch weer. De kenmerken, die na de operatie optreden, zijn genoteerd binnen een cirkel, de kenmerken, die voor de operatie aanwezig zijn,

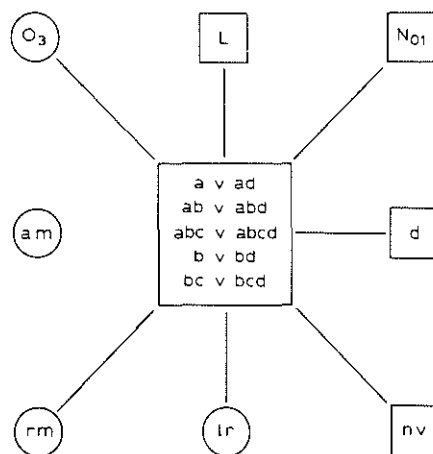


Fig. 108

Correlatie tussen de localisatiecomplexen en de kenmerken L, N01, d, nv, lr, rm, am en O₃.

binnen een vierkant (het symbool voor mobiliteit is hier nv). Een getrokken lijn betekent, dat er een correlatie bestaat. Dit is dus alleen niet het geval voor am. De berekende waarden zijn afgebeeld in de figuren 109 en 110 voor de kenmerken voor de operatie en in fig. 111 voor de kenmerken na de operatie. Deze gegevens vormen een sterk argument ten gunste van de voorgestelde indeling in localisatiecomplexen, daar immers voor de verschillende kenmerken vrijwel steeds significante verschillen tussen de complexen gevonden worden.

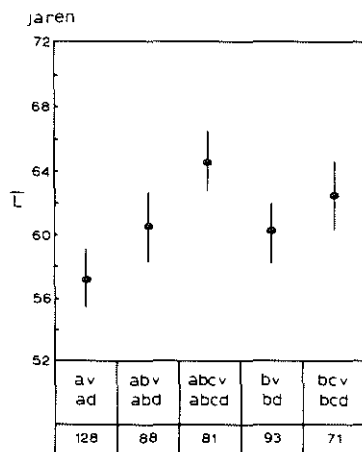


Fig. 109

Gemiddelde (met 95% B.G.) leeftijd — L — bij N0. Onderv.: localisatiecomplexen (a v ad, ab v abd, abc v abcd, b v bd, bc v bcd)

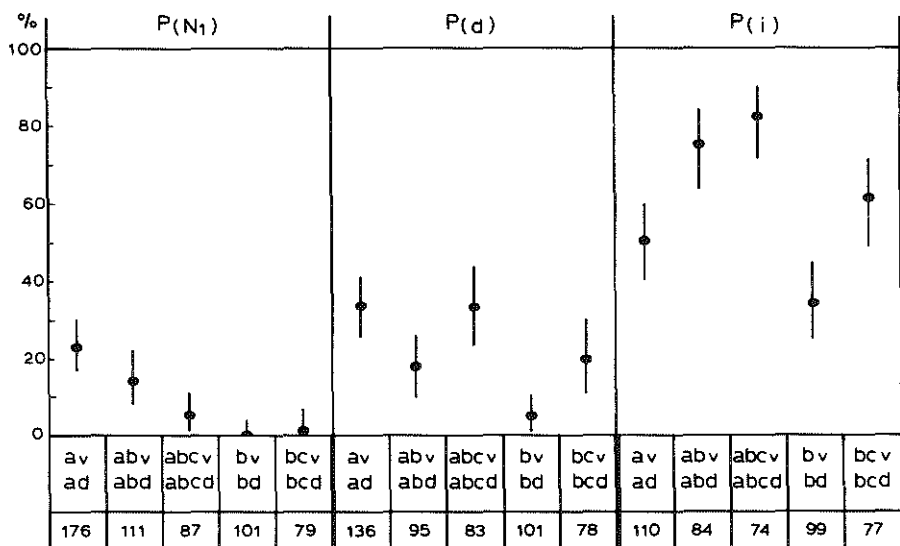


Fig. 110

De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase bij de operatie – P(N1) –, op doorbraak – P(d) – bij N0 en op immobiliteit – P(i) – bij N0 als functie van de localisatiecomplexen

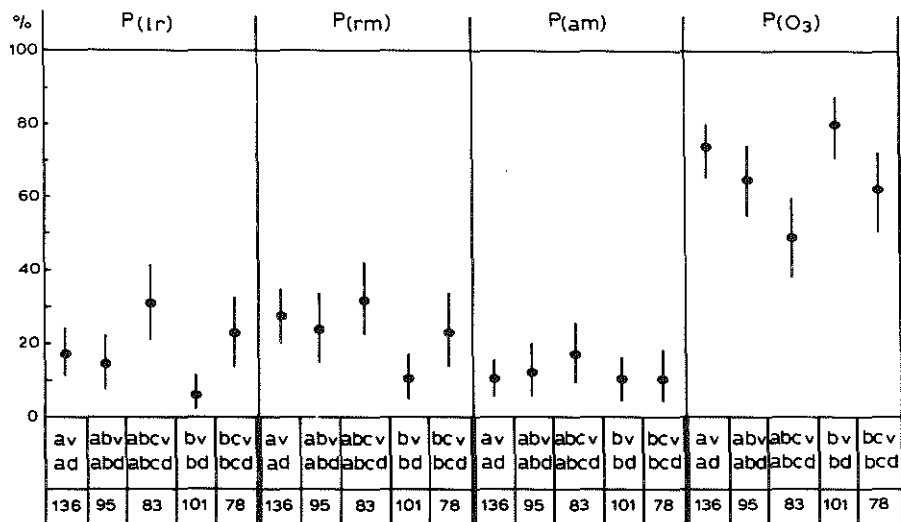


Fig. 111

De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief – P(lr) –, op regionale metastase tijdens de follow-up – P(rm) –, op afstandsmetastase – P(am) – en op een 3-jaarsoverleving – P(O3) – bij N0. Onderv.: localisatiecomplexen.

HOOFDSTUK IX

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een retrospectief onderzoek, verricht bij 708 patiënten, die een larynxexstirpatie ondergingen wegens een plaveiselcelcarcinoom. Het bestaat uit twee delen. Het *eerste deel* bevat, naast een aantal inleidende hoofdstukken, een drietal hoofdstukken, waarin klinische probleemstellingen behandeld worden. Het *tweede deel* bestaat uit twee hoofdstukken met een meer theoretisch karakter, waarin de classificatie van het larynxcarcinoom besproken wordt.

DEEL I

Hoofdstuk I handelt over de *vraagstellingen*.

1. hoe is de overlevingskans na larynxexstirpatie?
2. welke gegevens levert het onderzoek op ten aanzien van het optreden van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase?
3. hoe betrouwbaar is het klinisch onderzoek?
4. a. voldoet de huidige T.N.M.-classificatie voor het larynxcarcinoom?
b. kan deze classificatie door wijzigingen eventueel verbeterd worden?
5. zijn andere, reeds bekende indelingen meer geschikt om het larynxcarcinoom te classificeren?
6. heeft het zin een nieuwe indeling voor te stellen?

Hoofdstuk II bevat een *historisch overzicht* van de chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom, waarbij de ontwikkeling van de radiologische behandeling en de combinatie hiervan met de chirurgische therapie eveneens ter sprake komen.

In *hoofdstuk III*, de *inleiding*, komt in de eerste plaats een aantal kenmerken van het patiëntenbestand ter sprake, zoals de leeftijdsverdeling en de frequentie van het optreden van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase. Vervolgens wordt een onderverdeling gemaakt naar behandelingsmodaliteit, nl.

groep P — *primaire larynxexstirpatie* — bij deze patiënten is de larynxexstirpatie de eerste behandeling voor het carcinoom. Het betreft 409 patiënten.

groep S — *secundaire larynxexstirpatie* — bij deze patiënten is de operatie verricht wegens een recidief na een curatief bedoelde radiologische behandeling. Deze groep bestaat uit 221 patiënten.

groep C — *gecombineerde behandeling* — bij deze patiënten is de operatie volgens plan gecombineerd met radiologische behandeling. Deze groep omvat 78 patiënten.

De groep S is vrij groot, nl. 221 van 708 patiënten, dit is 31%. Het is niet mogelijk gebleken de indicatiestellingen voor de radiologische behandeling bij deze 221 patiënten te achterhalen. Het is derhalve niet na te gaan, of een aantal van deze patiënten volgens de huidige inzichten in aanmerking zou zijn gekomen voor chirurgische of gecombineerde behandeling.

De techniek van de operatie alsmede de operatiemortaliteit komen in het kort ter sprake. Het hoofdstuk wordt besloten met een korte beschouwing over de radiologische behandeling en over de partiële laryngectomieën.

In *hoofdstuk IV* worden de *resultaten van de larynxexstirpatie* beschreven, uitgedrukt in vijf- en tienjaarsoverleving. De geobserveerde vijfjaarsoverleving (O_5) voor het gehele patiëntenbestand is 57%, de geobserveerde tienjaarsoverleving (O_{10}) is 44%. Na correctie voor leeftijd en geslacht blijkt de kans op een normale vijfjaarsoverleving (I_5) 65% te zijn; de kans op een normale tienjaarsoverleving (I_{10}) is 59%. Gepoogd wordt deze resultaten te vergelijken met literatuurgegevens. Dit blijkt niet mogelijk, daar deze gegevens vrijwel steeds betrekking hebben op patiëntengroepen, waarin zowel radiologisch als chirurgisch werd behandeld. Ook vergelijking met series patiënten, die alleen chirurgisch behandeld werden voor hun larynxcarcinoom, blijkt moeilijkheden op te leveren, daar meestal slechts gesproken wordt over chirurgische therapie, waarmee zowel laryngofissuur en partiële laryngectomie als larynxexstirpatie bedoeld worden. In oudere publicaties wreekt zich het gemis aan een algemeen aanvaarde classificatie, waardoor onderlinge vergelijking onmogelijk wordt.

In dit onderzoek blijken de resultaten voor behandelingsmodaliteit C beter dan voor de modaliteiten P en S. De meerderheid van de patiënten in groep C kreeg een voorbestraling, nl. 73%. De overigen werden, op drie na, behandeld volgens de zgn. "sandwich methode". Voor de praktijk van belang is het verschil tussen de modaliteiten P en C. De gevonden percentages zijn vermeld in de volgende tabel.

	O_5	O_{10}	I_5	I_{10}
C	71%	56%	78%	69%
P	56%	43%	64%	60%

De verschillen in percentages tussen de groepen P en C zijn statistisch significant, behalve bij de I₁₀.

Nader onderzoek leerde, dat groep C ongunstiger van samenstelling is dan groep P. Groep C bevat nl. significant meer supraglottische tumoren, terwijl in deze groep bovendien de glottische tumoren uitgebreider zijn — ingedeeld volgens de T.N.M.-classificatie — dan in groep P. Desondanks is het percentage regionale metastasen in groep C significant lager dan in groep P; de percentages locale recidieven en afstandsmetastasen zijn voor beide groepen gelijk. De conclusie is gewettigd, dat, wanneer een larynxexstirpatie als behandeling voor een plaveiselcelcarcinoom noodzakelijk geacht wordt, deze operatie gecombineerd moet worden met radiologische behandeling.

Op grond van deze bevinding werd, na aanvullende literatuurstudie en in overleg met de radiotherapeuten, het volgende behandelingsschema opgesteld: patiënten, die in aanmerking lijken te komen voor een larynxexstirpatie worden voorbestraald met een partiële tumordosis, nl. 4000 rad in 4 weken, in fracties van 200 rad. Na een pauze van drie tot vier weken wordt de operatie verricht, ongeacht de mate van tumorregressie. Na korte tijd bleek echter, dat in sommige gevallen met een aanzienlijke klinische tumorregressie de patholoog-anatoom bij microscopisch onderzoek geen carcinoom meer vond, soms zelfs niet in halsklieren, die voor de voorbestraling bij cytologisch onderzoek tumormetastasen bevatten. Dit was aanleiding tot een nieuwe wijziging in het behandelingsschema: de beslissing tot operatie wordt nu niet meer aan het begin van de gecombineerde behandeling genomen, doch aan het eind van de pauze na de voorbestraling. Wanneer de reactie op de bestraling gunstig is, wordt deze behandeling voortgezet, totdat de optimale tumordosis van ± 6400 rad bereikt is. Wanneer onvoldoende tumorregressie is opgetreden, wordt larynxexstirpatie verricht, zonodig gecombineerd met een halskliertoilet.

De resultaten van de larynxexstirpatie als operatieve behandeling van het larynxcarcinoom, beschreven in hoofdstuk IV, worden vrijwel geheel bepaald door *de regionale metastase, het locale recidief en/of de afstandsmetastase*. Deze factoren worden geanalyseerd in *hoofdstuk V*.

In de eerste plaats werd nagegaan of een onderling verband tussen deze factoren aanwezig is. Hierbij bleek o.a., dat de kans op het manifest worden van een regionale metastase tijdens de follow-up-periode significant hoger is, wanneer tevens een lokaal recidief en/of een afstandsmetastase aanwezig is. De kans op een afstandsmetastase is eveneens significant hoger, wanneer tevens een regionale metastase aanwezig is. Verder blijkt, dat het grootste deel van de regionale metastasen manifest wordt tijdens de follow-up-periode. Dit is een argument voor prophylactische behandeling van de hals in geselecteerde gevallen, vooral ook, omdat de behandeling van de na de larynxexstirpatie manifest geworden regionale metastase matige resultaten oplevert.

Ten tweede werd nagegaan de invloed van factoren, die reeds vòòr de behandeling aanwezig zijn, op het ontstaan van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase. Hieronder vallen histologisch beeld en groeiwijze van het carcinoom, localisatie en uitbreiding van de tumor alsmede leeftijd en geslacht van de patiënt. Een onderzoek naar de invloed van histologisch beeld en groeiwijze kon niet verricht worden, daar door het retrospectieve karakter van deze studie de hierover verzamelde gegevens onvoldoende waren. Leeftijd en geslacht van de patiënt blijken geen invloed te hebben. Door het carcinoom in te delen volgens de T.N.M.-classificatie ontstaat de mogelijkheid de invloed van uitbreiding en localisatie na te gaan. Het blijkt, dat wat betreft het locale recidief geen correlatie bestaat met de localisatie (supraglottisch/glottisch), doch wel met het T-stadium; bij de regionale metastase is er juist wel een correlatie met de localisatie van de tumor, doch niet met het T-stadium. Voor de afstandsmetastase is geen enkele correlatie gevonden.

Vervolgens werd de invloed van de primaire behandeling op het later optreden van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase onderzocht. Het percentage regionale metastasen blijkt het laagst bij de gecombineerde behandeling, het hoogst bij de primaire larynxexstirpatie. Voor het locale recidief zijn de percentages voor de behandelingsmodaliteiten P en C vrijwel gelijk, het percentage voor modaliteit S is veel hoger en verschilt significant van de beide vorige. Het percentage afstandsmetastasen is voor de drie modaliteiten vrijwel gelijk, althans berekend over het gehele patiëntenbestand; berekend over uitsluitend de groep NO is het percentage in de groep C significant lager dan in de groepen P en S. Ook op grond van deze bevindingen gaat de voorkeur dus uit naar behandelingsmodaliteit C (zie ook hoofdstuk IV).

Tenslotte werd de behandeling van de regionale metastase, het locale recidief en de afstandsmetastase besproken. Over de behandeling van de *regionaire metastase* zijn de meeste gegevens bekend. Chirurgische behandeling in de vorm van een halskliertoilet verdient de voorkeur. De patiënten, die bij het eerste onderzoek reeds een regionale metastase hadden, ondergingen, op enkele uitzonderingen na, allen een halskliertoilet en werden zonodig (d.w.z. op bepaalde indicaties) nabestraald. Van de patiënten, bij wie de regionale metastase eerst na de larynxexstirpatie manifest werd, werd echter een groot deel uitsluitend radiologisch behandeld; dit betrof 55 patiënten op een totaal van 120 patiënten. Nadere analyse leerde, dat bij 32 van deze 55 patiënten bestraald werd, omdat de metastase inoperabel was. Deze inoperabiliteit is voor een groot deel het gevolg van onvoldoende follow-up. Daarom wordt het volgende controleschema aanbevolen:

eerste halfjaar na de operatie	: 1x per maand
tweede halfjaar na de operatie	: 1x per zes weken
tweede jaar na de operatie	: 1x per 2 maanden
derde jaar na de operatie	: 1x per 3 maanden
daarna tot 10 jaar na de operatie	: 1x per halfjaar

De kans op het manifest worden van een lokaal recidief of een afstandsmetastase na de behandeling van de regionale metastase blijkt in de totale groep ($N1 + N0$) niet afhankelijk van de behandelingsmodaliteit (halskliertoilet, radiotherapie of combinatie van deze beide); deze kans schommelt om de 20%. Wanneer dit in de groepen $N1$ en $N0$ apart wordt nagegaan, blijken er wel verschillen te bestaan en wel vooral bij de gecombineerde behandeling. Het percentage lokaal recidief is — na de gecombineerde behandeling van de regionale metastase — hoog in de groep $N0$ (39%) en laag in de groep $N1$ (5%). Bij de afstandsmetastase is juist het tegengestelde het geval: het percentage is laag in de groep $N0$ (6%) en hoog in de groep $N1$ (30%). Een verklaring van deze bevindingen wordt gegeven.

In ons patiëntenbestand daalt de kans op een normale vijfjaarsoverleving van 80% naar 34%, wanneer tijdens het ziektebeloop een regionale metastase manifest wordt. De overlevingscurven tonen aan, dat de resultaten het best zijn na halskliertoilet. Verdere verbetering lijkt te bereiken door een zorgvuldiger controle na de larynxextirpatie en door het halskliertoilet te combineren met een voorbestraling.

De behandeling van het *locale recidief* is in ons patiëntenbestand steeds een palliatieve geweest; alle patiënten overleden binnen drie jaar. De behandeling was overwegend radiologisch; in een minderheid van de gevallen werd chirurgie of een combinatie van bestraling en operatie toegepast. De gemiddelde overleving na het optreden van het locale recidief werd niet beïnvloed door de aard van de behandeling. Alleen wanneer geen behandeling werd toegepast, was de gemiddelde overleving significant korter.

De *afstandsmetastase* was meestal in de long(en) gelocaliseerd en werd bij 60% der patiënten niet behandeld. Bij de overige patiënten bestond de behandeling overwegend uit radiotherapie. Alle patiënten overleden binnen korte tijd.

In *hoofdstuk VI* wordt de *betrouwbaarheid van de klinische waarneming* besproken. Daar bij alle patiënten de larynx verwijderd werd, konden de klinische bevindingen vergeleken worden met de resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek zoals beschreven in routineverslagen. Betreffende de *betrouwbaarheid van het klinische oordeel* blijkt, dat deze het laagst is bij tumoren met de uitbreiding 1b, zowel supraglottische als glottische. Verder neemt de betrouwbaarheid af naarmate de mobiliteit afneemt. Steeds werd de situatie door de klinicus onderschat.

Betreffende de *detectiekans van de klinicus* blijkt, dat deze in ons patiëntenbestand klein is voor tumorgroei buiten de larynx, een factor, die de prognose sterk beïnvloedt. Er blijkt een correlatie te bestaan tussen tumorgroei buiten de larynx en andere klinische kenmerken. De bevindingen leiden tot de hypothese van een verschillend gedrag van de supraglottische tumoren (vertikale c.q. horizontale uitbreiding).

DEEL II

De bewerkingen in deel I deden twijfel aan de juistheid van de T.N.M.-classificatie ontstaan. Dit leidde tot de *kritische beschouwingen over het T.N.M.-systeem*, beschreven in *hoofdstuk VII*. Na een korte inleiding wordt een poging gedaan de T.N.M.-classificatie door een aantal wijzigingen te verbeteren. Deze wijzigingen zijn:

1) binnen de T-classificatie worden twee groepen gevormd door de patiënten met een verminderde beweeglijkheid van de aangetaste larynxhelft te voegen òf bij de patiënten met een normale beweeglijkheid òf bij de patiënten met een opgeheven beweeglijkheid.

2) de factoren uitbreiding en mobiliteit worden apart onderscheiden.

De bewerkingen op grond van deze wijzigingen leverden echter geen bevredigend resultaat op. De "Task Force on Carcinoma of the Larynx of the American Joint Committee" stelde op basis van de T.N.M.-classificatie een vereenvoudigde indeling in vier stadia voor. Deze stadiumindeling blijkt echter niet acceptabel.

Een andere klinische indeling, die om verschillende redenen aantrekkelijk is, is die van Ogura. Bij toepassing op ons patiëntenbestand blijkt ook deze indeling niet geheel te voldoen. Daarom wordt een voorstel gedaan voor een nieuwe indeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de bevinding, dat voor grote tumoren, die zich over meer dan 1 regio uitbreiden, de prognose — uitgedrukt in driejaarsoverleving — gelijk is, ongeacht de regio van oorsprong. Dit betekent, dat voor de indeling van deze grote tumoren de localisatiecomplexen (complexen van 2 of meer regiones) gebruikt mogen worden. Zodoende is voor de T-factor de volgende indeling tot stand gekomen:

- a — supraglottisch
- b — glottisch
- ab — supraglottisch + glottisch
- bc — glottisch + subglottisch
- abc — supraglottisch + glottisch + subglottisch
- d — buiten de larynx.

In *hoofdstuk VIII* wordt de voorgestelde indeling geëvalueerd. Ten eerste wordt hiertoe het patiëntenbestand ingedeeld volgens de in hoofdstuk VII aangegeven klinische *localisatiecomplexen*, waarna voor de drie behandelingsmodaliteiten de P(O₃) en de P(Ir) berekend worden. Bovendien is voor het totale patiëntenbestand de vijfjaarsoverleving bepaald. Deze bewerkingen geven steun aan de indeling in localisatiecomplexen.

Vervolgens wordt de invloed van de mobiliteit in de verschillende localisatiecomplexen nagegaan. Er blijkt verband te bestaan tussen mobiliteit, tumorgroei buiten de larynx en intralaryngeale tumoruitbreiding. Dit verband is niet in alle

localisatiecomplexen hetzelfde. De gevonden correlaties leiden tot een onderscheiding in 2 groepen binnen de localisatiecomplexen, resp. met een kleine en met een grote kans op tumorgroei buiten de larynx.

In de derde plaats is het verband tussen tumorgroei buiten de larynx en het aanwezig zijn van een regionale metastase bij de operatie onderzocht; deze factoren hebben een duidelijke invloed op de prognose. Het manifest zijn van een regionale metastase op het moment van de operatie blijkt in de eerste plaats te correleren met tumoruitbreiding op valse stemband en plica aryepiglottica. Uitsluitend bij deze intralaryngeale uitbreiding blijkt tevens een correlatie te bestaan met tumorgroei in de sinus piriformis. Deze bevindingen zijn van belang voor de selectie van patiënten, die in aanmerking komen voor prophylactische behandeling van het regionale kliergebied en bieden tevens mogelijkheden de detectiekans voor tumorgroei buiten de larynx te verhogen.

Tenslotte is van een aantal kenmerken van het larynxcarcinoom, zoals die in voorgaande hoofdstukken besproken werden, de frequentie in de 5 intralaryngeale localisatiecomplexen berekend. Deze kenmerken zijn de leeftijd, het manifest zijn van een regionale metastase op het moment van de operatie, tumorgroei buiten de larynx, mobiliteit, lokaal recidief, regionale metastase, afstands-metastase en driejaarsoverleving. Voor alle kenmerken op één na zijn de berekende percentages statistisch significant. Dit is een argument ten gunste van de indeling in localisatiecomplexen.

SUMMARY

This thesis gives the results of a retrospective investigation carried out on 708 patients who underwent laryngectomy for a squamous cell carcinoma. It consists of two parts. The *first part* contains, besides a number of introductory chapters, three chapters dealing with clinical problems. The *second part* is made up of two chapters of a more theoretical nature, in which the classification of laryngeal carcinoma is discussed.

PART I

Chapter I describes the problems to be solved. The questions are:

1. What are the chances of survival after laryngectomy?
2. What has the investigation produced in respect to regional metastasis, local recurrence and distant metastasis?!
3. How reliable is the pre-operative medical examination?;
4. a. Is the present TNM-classification satisfactory for laryngeal carcinoma?
b. Can this classification be improved by eventual modifications?
5. Are there other, already known, classifications more suitable for laryngeal carcinoma?
6. Would it be useful to suggest another classification system?

Chapter II is a historical review of the surgical treatment of laryngeal carcinoma. The development of radiological treatment and the combination of this with surgical therapy is also discussed.

In *Chapter III*, the *introduction*, a number of characteristics of the patient group, such as age and the frequency of the appearance of regional metastasis, local recurrence and distant metastasis are discussed first. Then a subdivision of the modes of treatment is made, namely:

Group P — *Primary laryngectomy*. In these patients laryngectomy is the first treatment received for the carcinoma. It concerns 409 patients.

Group S — *Secondary laryngectomy*. In these patients the operation is per-

formed because of a recurrence after curative radiological treatment. This group consists of 221 patients.

Group C — *Combined treatment*. In these patients surgical and radiological treatments are combined. This group covers 78 patients.

Group S is rather large — 221 out of 708 patients, i.e. 31%. It has not proved possible to trace the indications for radiological treatment in these 221 patients. Nor is it possible to discover if some of these patients, according to present knowledge, would have been suitable for surgical or combined treatment.

Operation technique and operation mortality are discussed briefly. The chapter is closed with a short discussion on radiological treatment and partial laryngectomies.

In *Chapter IV* the *results of laryngectomy* are reported in terms of five and ten years survival. The observed 5-year survival rate (O_5) for the total number of patients is 57% and the observed 10-year survival rate (O_{10}) is 44%. After correction for age and sex, the probability of a normal 5-year survival (I_5) is 65% and the probability of a normal 10-year survival (I_{10}) is 59%. It was attempted to compare these results with literature data, but this proved impossible since such data nearly always concern groups of patients treated both radiologically and surgically. Comparison with series of patients who had undergone only surgical treatment for their carcinomas presented difficulties since mostly simply 'surgical therapy' is referred to, in which laryngofissure, partial laryngectomy and laryngectomy are included. In older publications a generally accepted classification permitting comparison is sorely absent.

In this investigation the results for method of treatment C appear better than those for methods P and S. The majority of patients in Group C received pre-operative radiation, i.e. 73%. The rest, except for three, were treated according to the so called 'sandwich method'. In practice the differences between modes P and C are of importance. The percentages found are given in the following table:

	O_5	O_{10}	I_5	I_{10}
C	71%	56%	78%	69%
P	56%	43%	64%	60%

The percentage differences between Groups P and C are statistically significant, apart from I_{10} .

Further investigation showed that Group C is less favourably composed than Group P is. Group C contains significantly more supraglottic tumours than Group P did. Moreover the glottic tumours in Group C are more extensive, divided according to the TNM-classification, than those in Group P. Nevertheless, the percentage of regional metastases in Group C is significantly lower

than in Group P; the percentages for local recurrences and distant metastases are the same for both groups. The conclusion is justified that, when laryngectomy is considered to be the necessary treatment for a squamous cell carcinoma, the operation should be combined with radiotherapy.

On the basis of this finding, the following treatment scheme was set up after additional literature study and in consultation with the radiotherapists: patients who appeared to be suitable for laryngectomy were given pre-operative radiation with a partial tumour dose of 4000 rad spread over 4 weeks in fractions of 200 rad. After an interval from three to four weeks the operation was performed regardless of the extent of tumour regression. After a short time it appeared that in some cases with a considerable clinical regression of the tumour the pathologist found no trace of carcinoma on microscopical examination, sometimes not even in the neck glands which before pre-operative radiation showed tumour metastasis on cytological examination. This made further adjustment of the treatment scheme necessary; the decision to operate is now no longer taken at the beginning of the combined treatment, but at the end of the interval after pre-operative radiation. When the reaction to radiation is favourable this therapy is continued until the optimum tumour dose of approx. 6400 rad is achieved. When there is insufficient tumour regression, laryngectomy is performed, if necessary, combined with radical neck dissection.

The results of laryngectomy as operative treatment for laryngeal carcinoma reported in Chapter IV are nearly always determined by *regional metastasis, local recurrence and/or distant metastasis*. These factors are analysed in Chapter V.

In the first place it was attempted to establish whether there is a connection between these factors. It appeared that the probability that a regional metastasis would manifest itself during the follow-up period is significantly higher when a local recurrence or distant metastasis is also present. The possibility of a distant metastasis is similarly significantly higher when a regional metastasis is present. It was also found that the greater part of regional metastases appear during the follow-up period. This is an argument for prophylactic treatment of the neck in selected cases, especially since the treatment of a regional metastasis appearing after laryngectomy produces only moderate results.

Secondly, factors present before treatment were investigated for their influence on the appearance of regional metastasis, local recurrence and distant metastasis. Of importance here is the histology and growth pattern of the tumour, localisation and local extent of the tumour as well as the age and sex of the patient. The influence of histology and growth pattern could not be investigated since, owing to the retrospective nature of the study, the number of data was insufficient. The patient's age and sex appeared to have no influence. By distinguishing the carcinoma according to the TNM-classification, it is possible to check the

influence of local extent and localisation. It appeared that as far as local recurrence is concerned there is no correlation with the localisation (supraglottic/glottic), but there is with the T-classification. In the case of regional metastasis there is a correlation with the localisation of the tumour, though not with the T-classification. For distant metastasis no correlation has been found. The effect of the primary treatment on the later appearance of regional metastasis, local recurrence and distant metastasis was then investigated. The percentage of regional metastases appeared to be lowest with combined treatment and highest with primary laryngectomy. For local recurrences the percentages for treatment modes P and C are much the same; the percentage for mode S is much higher and differs widely from modes P and C. The percentage of distant metastasis for all three modes is much the same when taken over the entire group of patients: calculated only for Group N0 the percentage in Group C is significantly lower than in Group P and S. On the basis of these findings also, therefore, preference goes to treatment mode C (see also Chapter IV).

Finally the treatment of regional metastasis, local recurrence and distant metastasis is discussed. We have the most information on the treatment of *regional metastasis*. Surgical treatment in the form of radical neck dissection earns preference. Patients who, on first examination, were already suffering from a regional metastasis all, apart from a few exceptions, underwent radical neck dissection and then, when necessary (that is to say on certain indications) given radiation treatment. Of the patients in whom regional metastasis revealed itself after laryngectomy, however, a great number had merely received radiation treatment; this concerned 55 patients out of a total of 120. Further analysis showed that 32 of these 55 patients were given radiotherapy because the metastasis was inoperable. This inoperability is, to a great extent, the consequence of inadequate follow-up. The following control scheme is therefore recommended:

first six months after the operation	: 1x per month
second six months after the operation	: 1x every six weeks
second year after the operation	: 1x every 2 months
third year after the operation	: 1x every 3 months
thereafter until 10 years after the operation	: 1x every 6 months

The likelihood that local recurrence or distant metastasis will reveal itself after treatment for regional metastasis appears for the total group (N1 plus N0 \wedge rm) not to depend on the mode of treatment (radical neck dissection, radiotherapy or a combination of the two); the probability varies around 20%. When this is checked in groups N1 and N0 \wedge rm separately, then there appear to be differences, particularly in the combined treatment. The percentage of local recurrence is, after combined treatment of regional metastasis, high in group N0 \wedge rm (39%) and low in group N1 (5%). In distant metastasis the reverse is the case: the

percentage is low in group N0 (6%) and high in group N1 (39%). An explanation of these findings is given.

In our group of patients the chance of a normal 5-year survival drops from 80% to 34% when during the course of the illness a regional metastasis reveals itself. The survival curves show that results are best after surgical therapy. It is likely that further improvement can be achieved by a more careful control after laryngectomy and by combining the radical neck dissection with pre-operative radiation.

The treatment of *local recurrence* in our patient group has always been palliative; all patients died within three years. The treatment was predominantly radiological; in a minority of cases surgery or a combination of radiation and operation was applied. The average survival after the appearance of local recurrence was not influenced by the type of treatment. Only when no treatment was given the average survival was significantly shorter.

The *distant metastasis* was mostly localised in the lungs and was not treated in 60% of the patients. In the remainder the treatment consisted mainly of radiotherapy. All patients died within a short time.

In *Chapter VI the reliability of the pre-operative examination* is discussed. Since in all patients the larynx was removed, the clinical findings could be compared with the results of the pathological examination. As far as the *reliability of the clinical judgement* is concerned, it would appear that this is lowest in 1b spread tumours, supraglottic as well as glottic. The reliability decreases in relation to the degree of mobility. The situation is always underestimated by the examiner. Concerning the *detection rate* by the examiner, it would appear in our group of patients that this is small for tumour growth outside the larynx, a factor which affects prognosis considerably. There appears to be a correlation between tumour growth outside the larynx and other clinical characteristics. The findings lead to the hypothesis of a different behaviour in supraglottic tumours (vertical vs. horizontal local spread).

PART II

Investigations in Part I brought in doubt the acceptability of the TNM classification. This led to the *critical review of the TNM-system* given in *Chapter VII*. After a short introduction an attempt is made to improve the TNM-classification by a number of modifications. The modifications are:

- 1) Within the T-classification two groups are formed by adding the patients with impaired mobility in the affected half of the larynx first to patients with normal mobility and then to patients with total immobility.
- 2) Local extent and mobility are distinguished separately.

Work on the basis of these modifications produced no satisfactory result. The

'Task Force on Carcinoma of the Larynx of the American Joint Committee' proposed, on the basis of the TNM-classification, a simplified grouping system in four stages. This stage grouping appeared unacceptable, however.

Another clinical classification which for various reasons is attractive is that of Ogura. The application of this to our patients, however, also appeared to be not entirely satisfactory. A proposal was therefore made for a new classification. To this end use was made of the finding that for large tumours which spread over more than one region the prognosis, expressed in 3-year survival, is the same regardless of the region of origin. This means that for the classification of these large tumours the localisation complexes (complexes of two or more regions) can be used. On this basis the following classification for the T-factor has been compiled:

- a — supraglottic
- b — glottic
- ab — supraglottic plus glottic
- bc — glottic plus subglottic
- abc — supraglottic plus glottic plus subglottic
- d — outside the larynx

In *Chapter VIII* the *proposed classification is evaluated*. Firstly the patients are allocated according to the clinical *localisation complexes* described in Chapter VII, after which the $P(O_3)$ and $P(Ir)$ are calculated for the three treatment methods. In addition the 5-year survival rate is calculated for the whole group of patients. This work gives support to the classification in localisation complexes. Then the influence of mobility in the different localisation complexes is investigated. There appears to be a connection between mobility, tumour growth outside the larynx and intralaryngeal tumour spread. This connection is not the same in all localisation complexes. The correlations found lead to a division into two groups within the localisation complexes, one with a small and the other with a great chance of tumour growth outside the larynx.

Thirdly, the connection between tumour growth outside the larynx and the presence of regional metastasis on first examination is investigated; these factors have a considerable effect on the prognosis. The presence of a regional metastasis at the time of operation appears in the first place to correlate with tumour growth on the false cord and the aryepiglottic fold. Only with this intralaryngeal extent there appears to be a correlation with tumour growth in the piriform sinus. These findings are of importance in selecting the patients who need prophylactic treatment of the neck and offer at the same time possibilities for increasing the detection rate of tumour growth outside the larynx.

Finally, from a number of characteristics of laryngeal carcinoma such as those discussed in previous chapters, the frequency in the 5 intralaryngeal localisation complexes is calculated. These characteristics are age, presence of regional

metastasis on first examination, tumour growth outside the larynx, mobility, local recurrence, regional metastasis, distant metastasis and 3-year survival. For all characteristics except one the calculated percentages are statistically significant. This is an argument in favour of the division in localisation complexes.

LITERATUURLIJST

- AUBRY, M. et F. BACLESSE (1959)
Ann. Oto-laryng. (Paris), 76, 5-26
- BALLANTYNE, A.J. and G.H. FLETCHER (1967)
Amer. J. Roentgenol. 99, 336-339
- BAUER, W.C., D.L. EDWARDS and M.H. Mc GAVRAN (1962)
Cancer (Philad.), 15, 263-270
- BERKSON, J. and R.P. GAGE (1950)
Proc. Mayo Clin. 25, 270
- BILLER, H.F., F.R. BARNHILL, J.H. OGURA and C.A. PEREZ (1970)
Laryngoscope (St. Louis), 80, 249-253
- BRADFORD HILL, A.
Principles of Medical statistics
The Lancet Ltd. London, 1950
- BRYCE, D.P. (1972)
J. Laryng. 86, 669-683
- BRYCE, D.P. and W.D. RIDER (1971)
Laryngoscope (St. Louis), 81, 1481-1490
- CAHAN, W.G. and P. B. MONTEMAYOER (1962)
J. thorac. cardiovasc. Surg. 44, 309
- CASADESUS, F. (1961)
Fortschr. Hals-Nas.-Ohrenheilk. 9, 163-192
(Karger, Basel/New York 1961)
- CUTLER, S.J. and F. EDERER (1958)
J. Chron. Dis. 8, 699-712
- DELAVAN, D.B. (1933)
Laryngoscope (St. Louis), 43, 81
- DEVINE, K.D. (1963)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 78, 816
- EDENS, E.Th. (1974)
O.R.L., 36, 111
- EPSTEIN, S.S., P.M. PAYNE and H.J. SHAW (1960)
Cancer (Philad.), 13, 137
- FLACH, M. und W. BAERTHOLD (1965)
H.N.O. (Berl.), 13, 289-293
- GLANINGER, J. (1959)
Mschr. Ohrenheilk., 93, 170-178

- GOLDMAN, J.L. and W.H. FRIEDMAN (1969)
Otolaryng. Clin. N. Amer., 473-488
- GOLDMAN, J.L. and S.M. SILVERSTONE (1961)
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., 65, 496-507
- GOLDMAN, J.L., S.M. SILVERSTONE, H.D. ROSIN, R.V. CHEREN and F.G. ZAK (1964)
Laryngoscope (St. Louis), 74, 1111-1134
- GUSSENBAUER, C. (1874)
Arch. klin. Chir. 17, 343-356
- HARRISON, D.F.N. (1970)
J. Laryng., 84, 349-367
- HEISE, H. and P. BAYLIS (1966)
J. Nat. Cancer Inst., 36, 45-52
- HENDRICKSON, F.R. and E. LIEBNER (1968)
Ann. Otol. (St. Louis), 77, 222-229
- HENSCHKE, U.K., E.L. FRAZELL, B.S. HILARIS, J.J. NICKSON, H.R. TOLLEFSEN and E.W. STRONG (1966)
Radiology, 86, 450
- HOLINGER, P.H., F.L. LEDERER and B.J. SOBOROFF (1969)
Otolaryng. Clin. N. Amer., 489-495
- HOLSTI, L.R. (1969)
Radiology, 92, 591-597
- JACKSON, Chev. J. and C.M. NORRIS (1961)
Fortschr. Hals-Nas.-Ohrenheilk., 9, 131-162
(Karger, Basel/New York 1961)
- JONG, P.C. de, (1969)
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), 31, 119-121
- JONG, P.C. de, (1970)
Twintigste Jaarboek van kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland, 95-124.
- KEIM, W.F., M.J. SHAPIRO and H.D. ROSIN (1965)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 81, 183
- KIRCHNER, J.A. (1969)
Ann. Otol. (St. Louis), 78, 689-709
- KIRCHNER, J.A. and M.L. SOM (1971)
Laryngoscope (St. Louis), 81, 1029-1044
- LANDMAN, G.H.M.
Laryngography and cinelaryngography,
Excerpta medica Foundation, Amsterdam, 1970
- LEDERMAN, M. (1970)
J. Laryng., 84, 867-869
- LEICHNER, H.
In: Berendes, Link, Zöllner: Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Band II, Teil 2 – Georg Thiem Verlag, Stuttgart, 1963
- LEONARD, J.R., G.P. HOLT and A.G. MARAN (1972)
Ann. Otol. (St. Louis), 81, 469-478
- LEROUX ROBERT, J. (1956)
Ann. Otol. (St. Louis), 65, 137-153.
- LINDBERG, R.D., R.H. JESSE and G.H. FLETCHER
"Neoplasia of Head and Neck"
Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc. (1974)

- MAC COMB, W.S. (1966)
Cancer (Philad.), 19, 149-156
- MAC COMB, W.S. and G.H. FLETCHER (1957)
Amer. J. Roentgenol., 77, 397-414
- MAC COMB, W.S. and G.H. FLETCHER
Cancer of the Head and Neck
The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1967
- Mc GAVRAN, M.H., W.C. BAUER and J. OGURA (1961)
Cancer (Philad.), 14, 55-66
- MARSHALL, H.F., A. MARK, D.P. BRYCE and W.D. RIDER (1972)
J. Laryng., 86, 309-315
- MÅRTENSSON, B., E. FLUUR and H. SCHIRATZKI (1964)
Acta oto-laryng. (Stockh.), 58, 281-282
- MÅRTENSSON, B. (1967a)
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), 29, 217-232
- MÅRTENSSON, B. (1967b)
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), 29, 233-259
- MEINSMA, L.
Vijfjaarsoverleving na kankerbestrijding
Proefschrift, Leiden. H.J. Paris, Amsterdam, 1963
- MODLIN, B. and J.H. OGURA (1969)
Laryngoscope (St. Louis), 79, 239-250
- NAKAYAMA, K., F. YANAGISAWA, K. NABEYA, T. TAMIYA, S. KOBAYASHI and K. MAKINO (1963)
Arch. Surg. (Chicago), 87, 1003-1018
- NORRIS, C.M. (1959)
Ann. Otol. (St. Louis), 68, 487-508
- NORRIS, C.M. (1963)
Ann. Otol. (St. Louis), 72, 83-96
- NORRIS, C.M. and A.R. PEALE (1966)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 84, 558-562
- NORRIS, C.M., G.F. TUCKER, B.F. KUO and W.F. PITSER
Ann. Otol. (St. Louis), 79, 1033-1048
- O'BRIEN, P.H., R. CARLSON, E.A. STEUBNER and C.T. STALEY (1971)
Cancer (Philad.), 27, 304-307
- OGURA, J.H., W.E. POWERS, S. HOLTZ, M.H. Mc GRAVAN, B. ELLIS and R. VOORHEES (1960)
Laryngoscope (St. Louis), 70, 780-809
- OGURA, J.H. and H. HEENEMAN (1973)
Canad. J. Otol. 2, 11-16
- OLOFSSON, J., I.J. LORD and A.W.P. v. NOSTRAND (1973a)
Acta oto-laryng. (Stockh.), 75, 496-510
- OLOFSSON, J. and A.W.F. v. NOSTRAND (1973b)
Acto oto-laryng. (Stockh.), Suppl. 308
- OLOFSSON, J., J.H.P. RENOUF and A.W.P. v. NOSTRAND (1973c)
Amer. J. Roentgenol. 117, 526-539
- PIETRANTONI, L. and R. FIOR (1958)
Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 142
- POWELL, R.W., B.L. REDD and S.A. WILKINS (1965)
Amer. J. Surg. 110, 635-643

- POWERS, W.E., S. HOLTZ, J. OGURA, B.L. ELLIS and M.H. Mc GAVRAN (1961)
Amer. J. Roentgenol., 86, 651-660
- POWERS, W.E. and J.H. OGURA (1965)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 81, 153-158
- POWERS, W.E. and J.H. OGURA (1969)
Oto-laryng. Clin. N. Amer. 533-541
- PRESSMANN, J.J., M. SIMON BURTZ and C.M. MONELL (1961)
Cancer (Philad.), 14, 1131
- QUICK, D. (1973)
Amer. J. Roentgenol., 38, 821
- REED, G.F. (1967)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 86, 318-325
- RIETJENS, J.H. (1969)
Ned. T. Geneesk. 113, 2282-2289
- ROSENBERG, P.J. (1971)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 94, 313-316
- SAMBROOK, D.K. (1962)
Clin. Radiol. XIII, 1-18
- SCANLON, P.W. (1960)
Amer. J. Roentgenol., 84, 632-644
- SCHEEPER, J.H., J.G. WITTEVEEN (1967)
Ned. T. Geneesk., 111, 897
- SMITH, R.R., M.D. CAULK, W.O. RUSSELL and Chev.L. JACKSON (1961)
Surg. Gynec. Obstet., 113, 435-444
- SMITH, R.R., R. CAULK, E. FRAZELL, P.H. HOLINGER, W.S. MAC COMB, W.O. RUSSEL, M.D. SCHULZ and G.F. TUCKER (1973)
Cancer (Philad.), 31, 72-80
- SNOW, G.B. (1970)
Twintigste Jaarboek van kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland, 87-94
- SOM, M.L. (1970)
J. Laryng., 84, 655-678
- SØRENSEN, H. (1970)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 92, 28-31
- STAM, H.C.
Röntgenologisch onderzoek van kwaadaardige gezwellen van het strottenhoofd.
Proefschrift, Groningen 1958
- STELL, P.M. (1973)
Arch. Otolaryng. (Chicago), 98, 293
- STELL, P.M., B.J. BICKFORD and G.A. BROWN (1970)
J. Laryng., 84, 1097-1102
- STELL, P.M. and P. v.d. BROEK (1971)
J. Laryng., 85, 131-140
- STELL, P.M. and A.G.D. MARAN
Head and Neck surgery
William Heinemann Medical Books Ltd. 1972
- STRONG, E.W., U.K. HENSCHKE, J.J. NICKSON, E.L. FRAZELL, H.R. TOLLEFSEN and B.S. HILARIS (1966)
Cancer (Philad.), 19, 1509-1516
- STRUBEN, W.H. (1957)
Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), 19, 422-426

- STRUBEN, W.H.
Over de behandeling van het larynxcarcinoom.
Proefschrift, Amsterdam, 1961
- TASKINEN, P.J. (1969)
Acta. Radiol. (Stockh.), Suppl. 287
- THOMSON, ST. CLAIR and L. COLLEDGE
Cancer of the Larynx
London – Kegan Paul, Trench, Trubner & Co., Ltd. 1930
- THOMSON, R.C. and-B. SCHAFF (1956)
Surgery, 39, 805-812
- TUCKER, G.F. (1961)
Ann. Otol. (St. Louis), 70, 910-921
- TUCKER, G.F. (1963)
Laryngoscope (St. Louis), 73, 728-748
- TUCKER, G.F., W.A. ALONSO and L.M. SPEIDEN (1971)
Laryngoscope (St. Louis), 81, 1512-1518
- UNNIK, J.A.M. v., S. den HOED-SYTSEMA en J.G.A.H. KAALEN (1963)
13e Jaarboek kankeronderzoek, 103-110
- WANG, C.C. (1974)
Amer. J. Roentgenol., 120, 157-163
- WEIR, N.F. (1973)
J. Laryng., 34, 1161-1169
- WELSH, L.W. (1964)
Ann. Otol. (St. Louis), 73, 569

